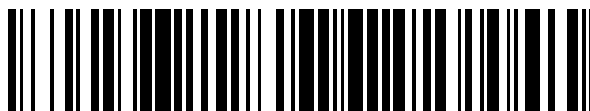


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 775**

51 Int. Cl.:

C07D 455/03 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2014 PCT/US2014/058806**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15051106**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2014 E 14851235 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3055307**

54 Título: **Berbinas sustituidas y su síntesis**

30 Prioridad:

04.10.2013 US 201361886695 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.07.2020

73 Titular/es:

**SPECGX LLC (100.0%)
385 Marshall Avenue
Webster Groves, Missouri 63119, US**

72 Inventor/es:

GROTE, CHRISTOPHER W.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 774 775 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Berbinas sustituidas y su síntesis

5 **Campo de la invención**

La presente invención generalmente se refiere a berbinas sustituidas y a métodos para el uso de berbinas sustituidas. También se describen procedimientos para la síntesis de berbinas sustituidas y compuestos intermedios utilizados en la preparación de berbinas sustituidas.

10

Antecedentes de la invención

La clase de compuestos heterocíclicos de berbina está estructuralmente relacionada con el alcaloide vegetal berberina. Se ha informado que los compuestos de berbina tienen numerosos efectos terapéuticos. Por ejemplo, se ha descubierto que tienen actividades antibacterianas, antifúngicas, antiparasitarias, antipiréticas, antihipertensivas, antidepresivas, antieméticas, tranquilizantes y analgésicas. La Solicitud de Patente Europea EP 2 014 651 describe derivados de berbina útiles para el tratamiento del cáncer. Debido al valor terapéutico potencial de los compuestos de berbina y sus derivados, existe la necesidad de nuevos derivados que puedan ser más potentes y/o eficaces. Por otra parte, existe la necesidad de procedimientos de síntesis eficaces para la preparación de preparaciones puras de enantiómeros específicos de estas berbinas sustituidas.

20

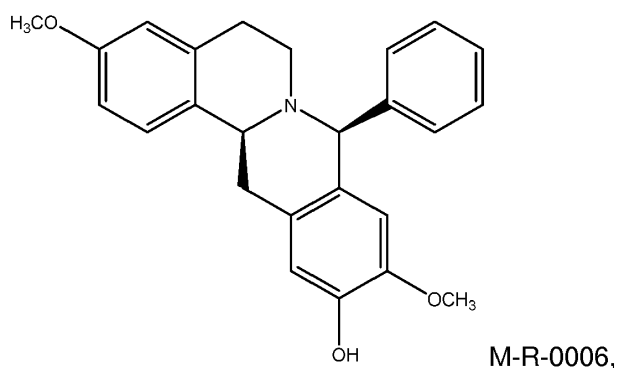
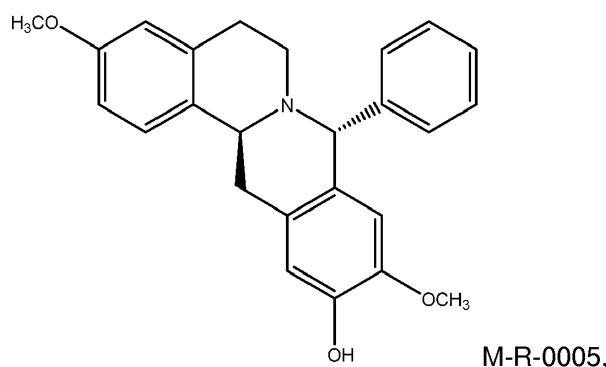
Compendio de la invención

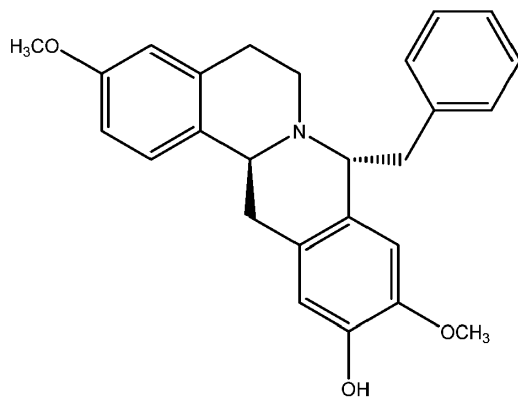
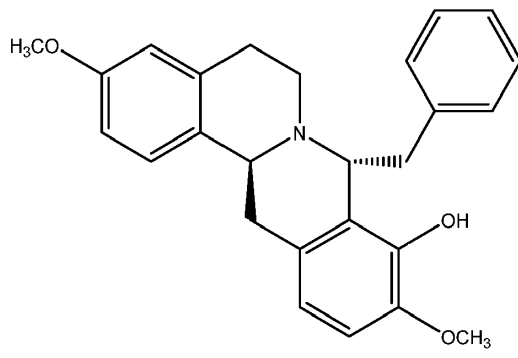
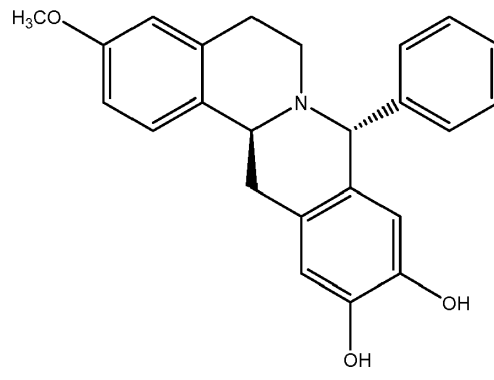
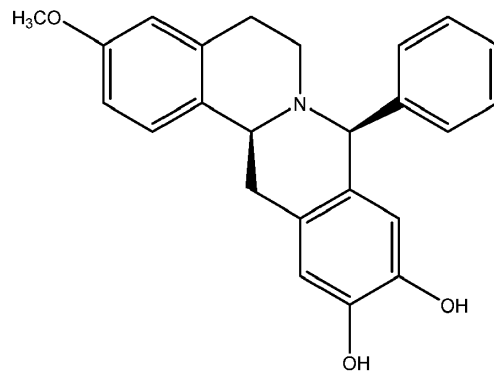
La presente invención comprende un compuesto como se muestra a continuación, el uso de dichos compuestos para inhibir el crecimiento de células cancerosas, en donde una célula cancerosa se pone en contacto *in vitro* con una cantidad eficaz del compuesto, y un compuesto como se define en la reivindicación 1 adjunta para su uso en la inhibición del crecimiento de células cancerosas en un ser humano o un animal no humano.

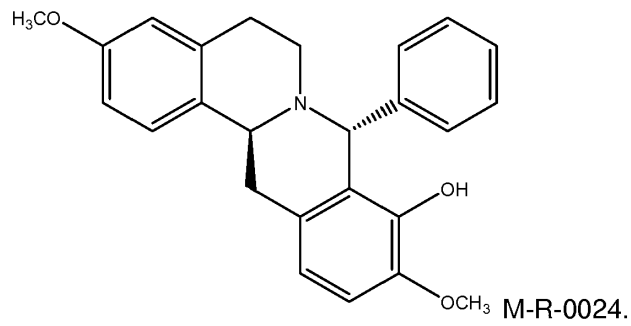
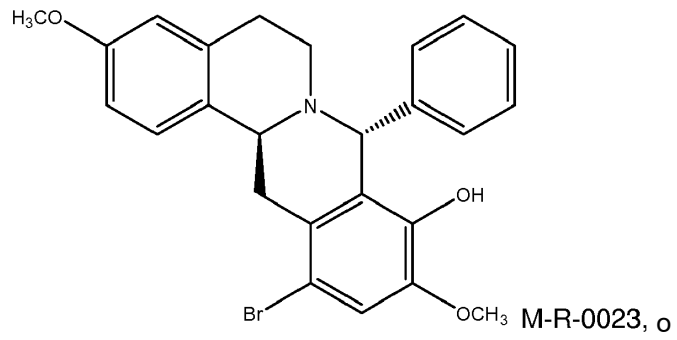
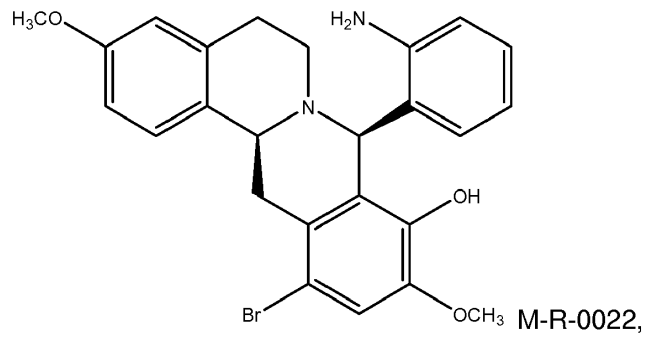
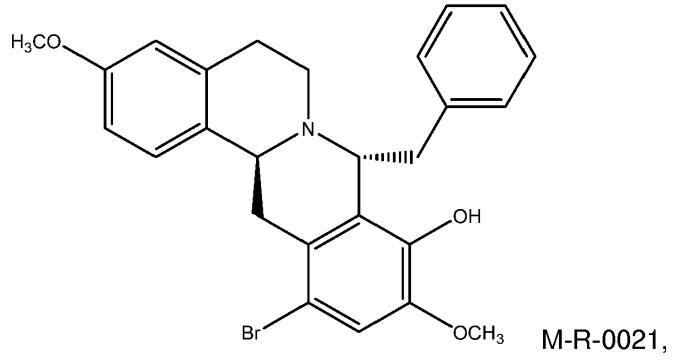
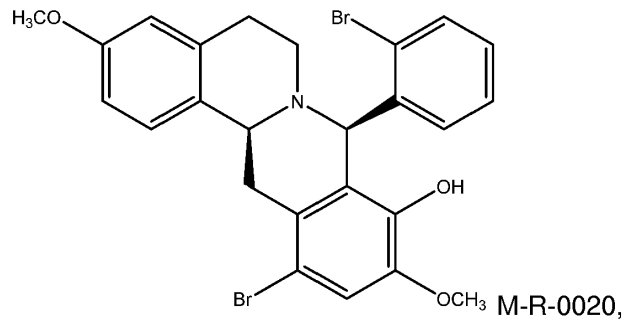
25

Los compuestos de la presente invención se eligen entre las siguientes fórmulas:

30

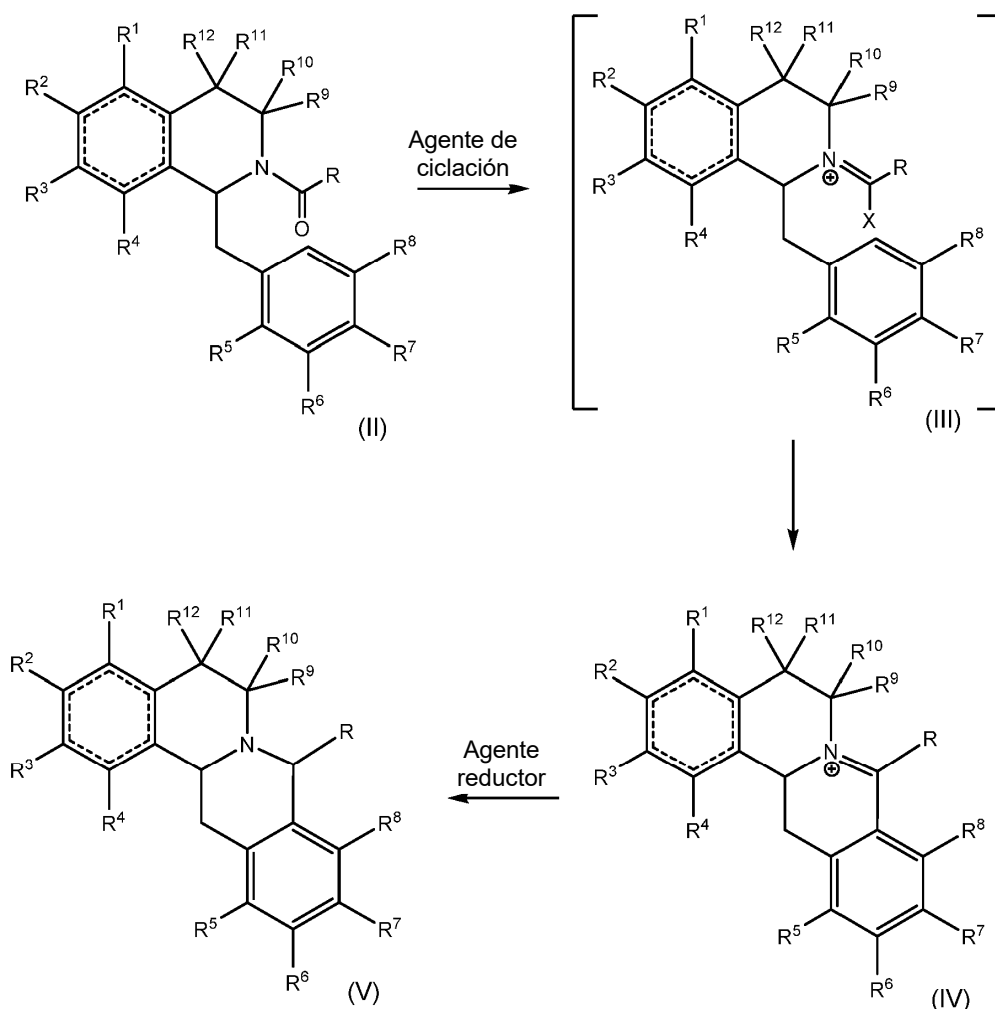






Un aspecto de la descripción abarca un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula (V). El procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de ciclación para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IV), y poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IV) con un agente reductor para formar el compuesto que comprende la Fórmula (V) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

5



en donde:

- 10 R es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, OR¹⁵NR¹⁵N¹⁶, nitro, ciano, tiol, hidrocarbilo,
 hidrocarbilo sustituido, o R² y R³ juntos, junto con los anillos de carbono a los que están anclados forman un
 anillo que comprende
 15 {-}O(CH₂)_nO{-};
 R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, halógeno, OR¹⁵NR¹⁵N¹⁶, nitro, ciano, tiol, hidrocarbilo,
 hidrocarbilo sustituido, o R⁶ y R⁷ juntos, junto con los anillos de carbono a los que están anclados forman un
 anillo que comprende
 20 {-}O(CH₂)_nO{-};
 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 n es un número entero de 1 a 3;
 X es halógeno, {-}OSO₂R¹⁸, o {-}OCOR¹⁸, en donde R¹⁸ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; y
 las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales.

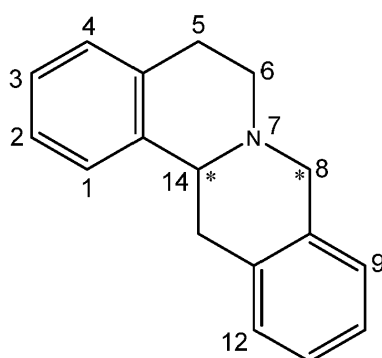
25 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de una célula cancerosa. El método comprende poner en contacto la célula cancerosa *in vitro* con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención

Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en la inhibición del

crecimiento de células cancerosas en un ser humano o un animal no humano.
Otros aspectos y características de la invención serán en parte evidentes y en parte indicados a continuación.

Descripción detallada

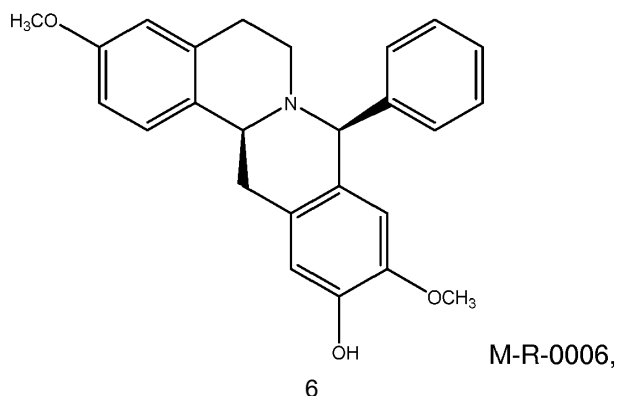
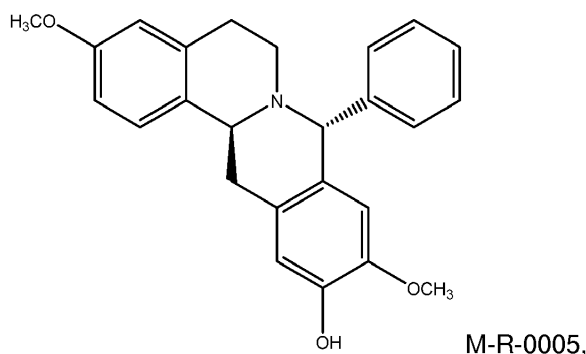
- 5 La presente invención proporciona nuevos compuestos de berbina sustituidos como se definió anteriormente. Los procedimientos para preparar berbinas sustituidas, así como los compuestos intermedios para su uso en la preparación de berbinas sustituidas se describen en la presente memoria. Los procedimientos descritos en la presente memoria permiten la síntesis regioquímica y estereoquímica de berbinas sustituidas. Por ejemplo, los diastereómeros *sin* se pueden preparar utilizando los procedimientos descritos en la presente memoria. Además, los procedimientos descritos en la presente memoria son más eficaces, más específicos y proporcionan mayores rendimientos que los procedimientos de síntesis disponibles actualmente. Adicionalmente, se ha descubierto que los compuestos de berbina sustituidos inhiben el crecimiento de células cancerosas.
- 10
- 15 Para facilitar la discusión, los átomos anulares de los compuestos de berbina se numeran como se muestra a continuación.

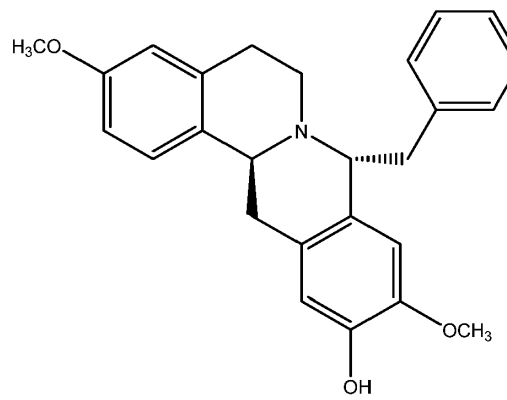
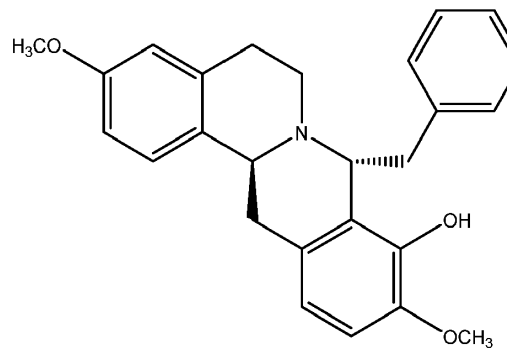
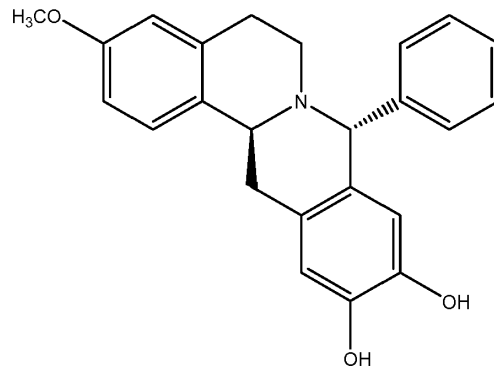
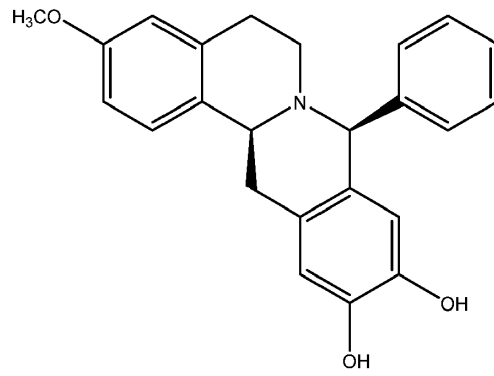


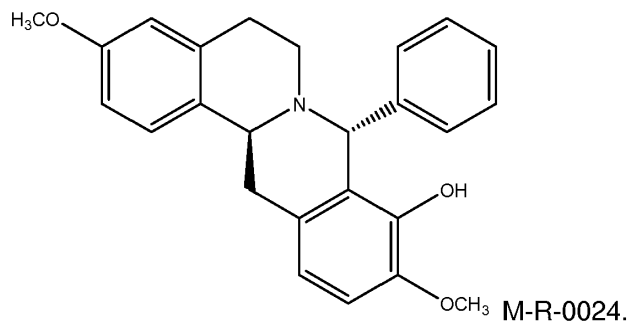
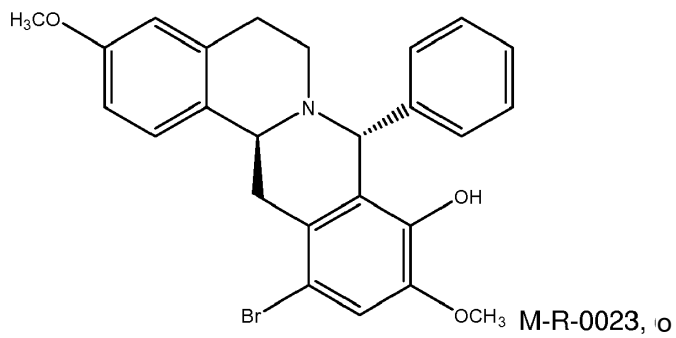
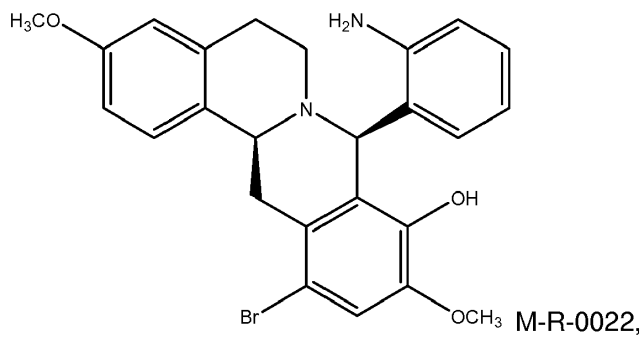
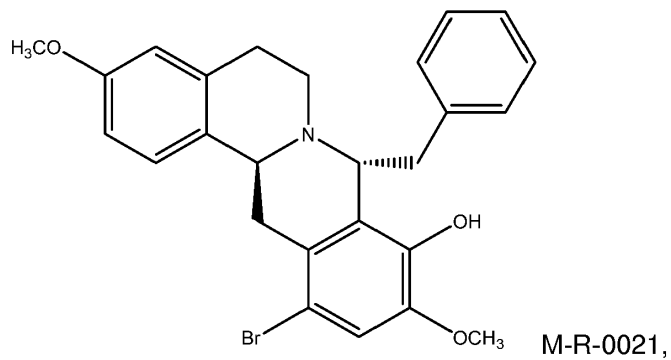
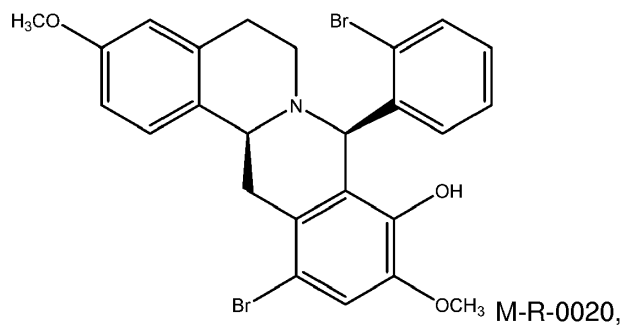
- 20 Los compuestos de berbina sustituidos pueden tener al menos dos carbonos quirales, a saber, C-14 y C-8, como se indicó anteriormente con asteriscos.

(I) COMPUESTOS

- 25 Los compuestos de la invención se eligen entre:



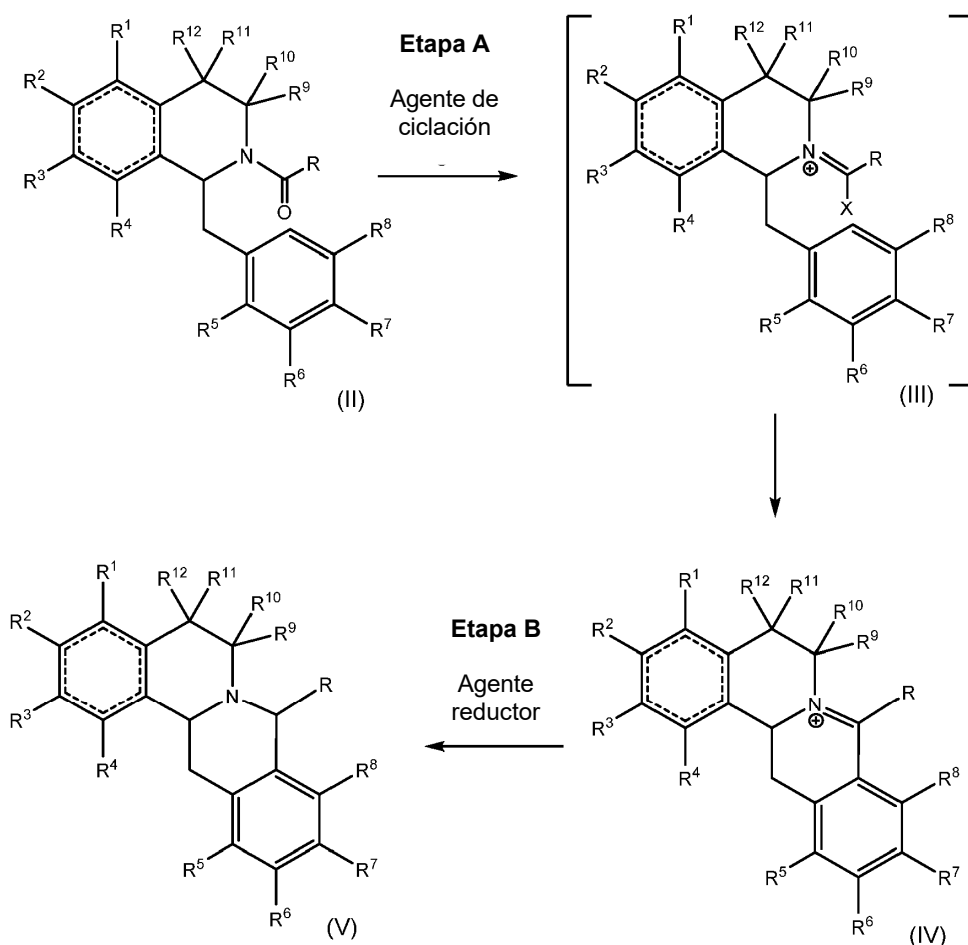




(II) PROCESOS PARA PREPARAR COMPUESTOS QUE COMPRENEN LA FÓRMULA (V)

Otro aspecto de la presente descripción describe procedimientos para la preparación de compuestos de berbina sustituidos. En general, el procedimiento implica la formación de un nuevo anillo a partir de un compuesto asimétrico. El procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de ciclación para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III), que experimenta ciclación para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV). El procedimiento comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IV) con un agente reductor para formar el compuesto de berbina que comprende la Fórmula (V). Con fines ilustrativos, el Esquema de Reacción 1 representa la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (V) de acuerdo con este aspecto de la descripción:

Esquema de Reacción 1:

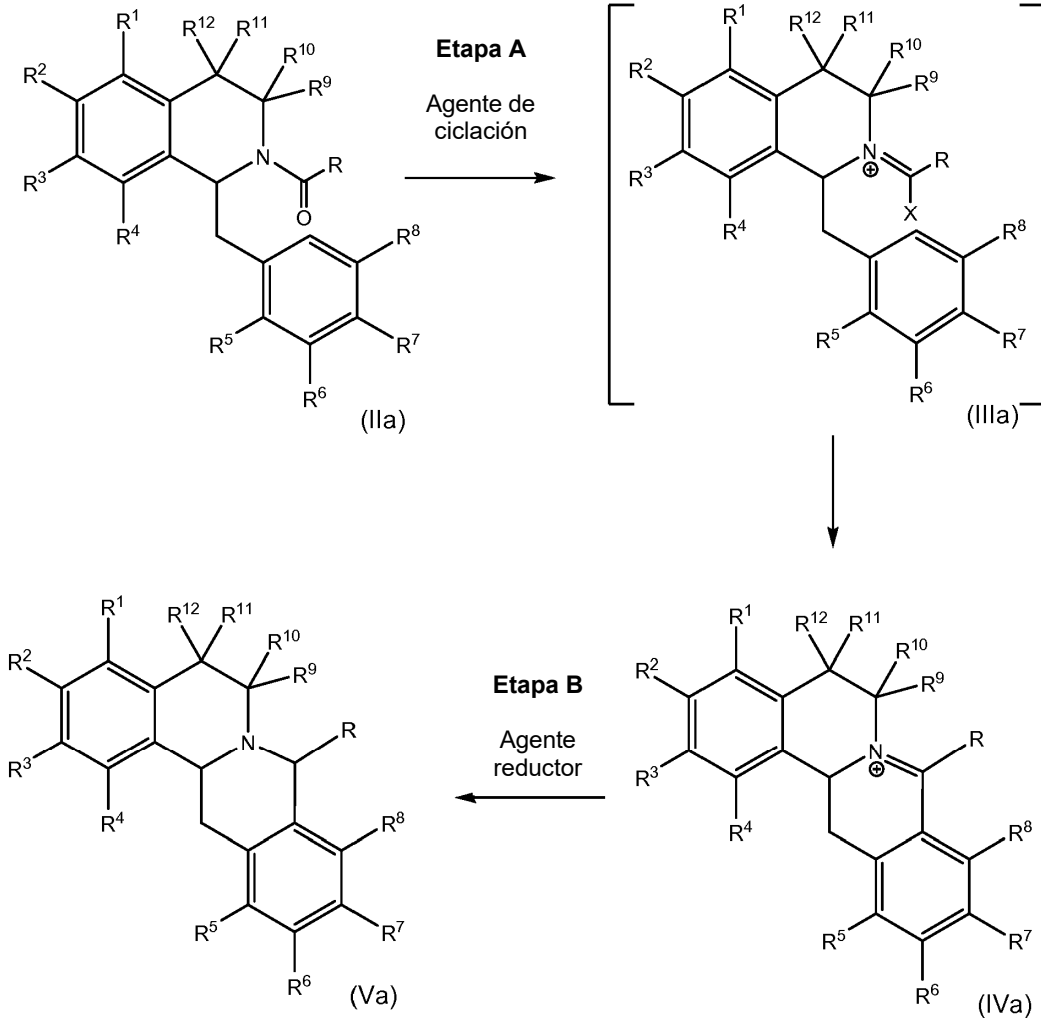


en donde:

R es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, OR¹⁵NR¹⁵N¹⁶, nitro, ciano, tiol, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o R² y R³ juntos, junto con los anillos de carbono a los que están anclados forman un anillo que comprende {-}O(CH₂)_nO{-};
 R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, halógeno, OR¹⁵NR¹⁵N¹⁶, nitro, ciano, tiol, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o R⁶ y R⁷ juntos, junto con los anillos de carbono a los que están anclados forman un anillo que comprende {-}O(CH₂)_nO{-};
 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 n es un número entero de 1 a 3;
 X es halógeno, {-}OSO₂R¹⁸, o {-}OCOR¹⁸, en donde R¹⁸ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; y las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales.

En algunos ejemplos, un compuesto que comprende la Fórmula (Va) se puede preparar mediante el procedimiento representado en el Esquema de reacción 1a:

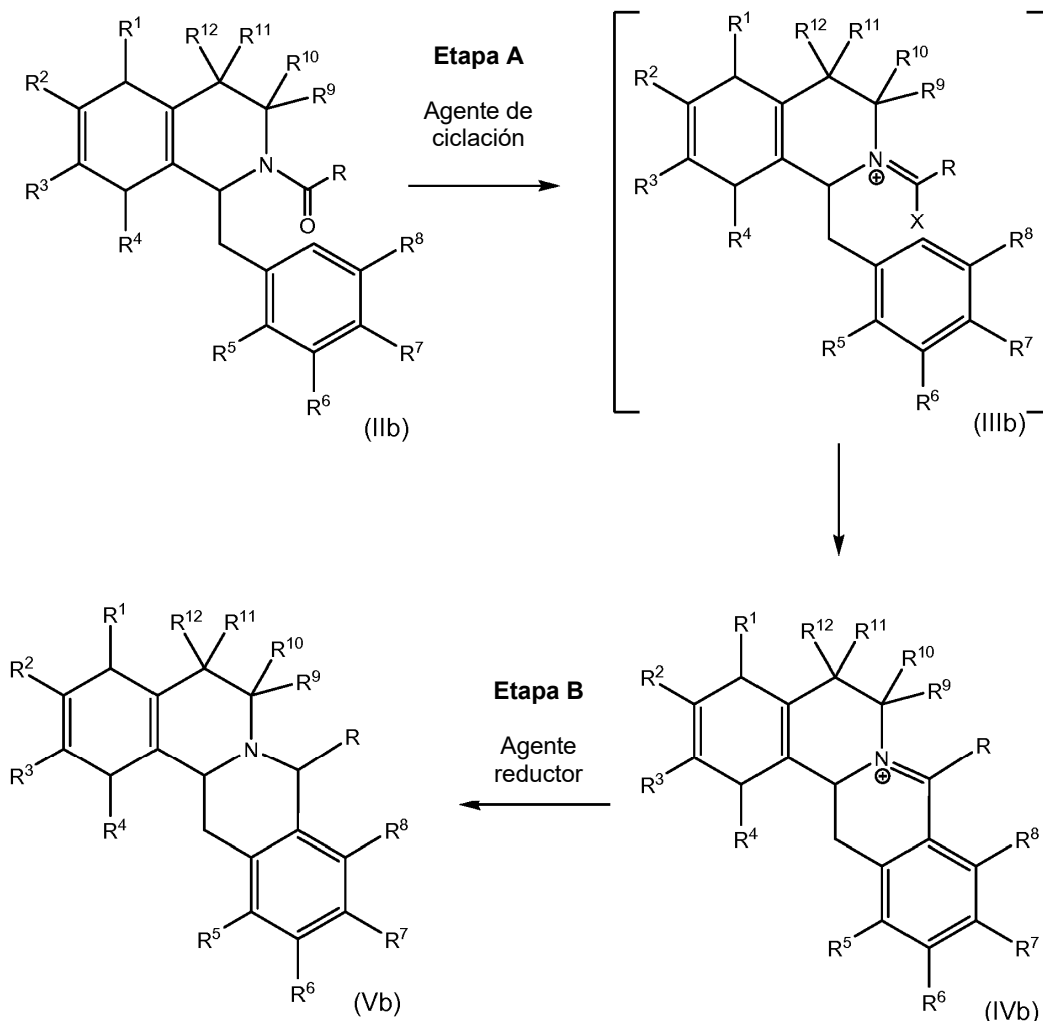
Esquema de Reacción 1a:



5

en donde las variables se definen como anteriormente.

En otro ejemplo, un compuesto que comprende la Fórmula (Vb) se puede preparar mediante el procedimiento representado en el Esquema de reacción 1b:

Esquema de Reacción 1b:

en donde las variables se definen como anteriormente.

- 5 En algunos ejemplos, R puede ser hidrógeno, alquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, heterocíclico sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido. En varias iteraciones, R puede ser alquilo inferior, que se define en la presente memoria como C₁-C₆, y puede ser lineal o cíclico. En otras iteraciones, R puede ser morfolinilo, piperizinilo, fenilo, bencilo, piridilo, piridazinilo, piranilo, oxazinilo, piperonilo, etc. Cualquiera de los anteriores puede estar sustituido con al menos un alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, halógeno, oxo, ceto, hidroxilo, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, nitro, amino, amina, amida, tiol, ciano, cetal, acetal, éster o éter.

10 En varios ejemplos R² y R³ pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcanoxi, alquilo o R² y R³ juntos pueden formar {-}O-CH₂-O{-}. En otros ejemplos, R⁵ y R⁸ pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilo. En ejemplos adicionales, R⁶ y R⁷ pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, ariloxi, ariloxi sustituido, nitro, amino, amina o amida. En otros ejemplos, cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² puede ser hidrógeno. En varios ejemplos, el anillo que contiene las líneas discontinuas puede tener uno, dos o tres enlaces dobles. En ciertos ejemplos, X puede ser cloruro, bromuro, {-}OSO₂-trifluorometano, {-}OSO₂-metano u {-}OSO₂-tolueno. La configuración de C-14 puede ser R o S.

20 **(a) Etapa A - mezcla de reacción**

La etapa A del procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de ciclación para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IV). Esta etapa del procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción. La mezcla de reacción comprende un compuesto que

25 comprende la Fórmula (II), como se detalla anteriormente.

(i) Agente de ciclación

La mezcla de reacción comprende adicionalmente un agente de ciclación. El agente de ciclación puede ser un oxihaluro de fósforo o un anhídrido de ácido. El oxihaluro de fósforo puede ser oxicloruro de fósforo (POCl₃), oxibromuro de fósforo (POBr₃) u oxifluoruro de fósforo (POF₃). El agente de ciclación puede ser un anhídrido de ácido inorgánico, por ejemplo, trióxido de azufre, soluciones en ácido sulfúrico (*es decir*, ácido sulfúrico humeante u óleos), pentóxido de fósforo o mezclas de pentóxido de fósforo en ácido fosfórico (*es decir*, ácido polifosfórico). El anhídrido de ácido también puede ser un anhídrido de alquilo o un anhídrido de arilo. Los ejemplos no limitantes de anhídridos de ácido adecuados incluyen anhídrido trifluorometanosulfónico, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético, anhídrido acético fórmico, anhídrido benzoico, anhídrido butírico, anhídrido cloroftálico, anhídrido ciclopropilcarboxílico, anhídrido ciclobutilcarboxílico, anhídrido etilentetracarboxílico, anhídrido fórmico, anhídrido 2-furónico, anhídrido gloxílico, anhídrido maleico, anhídrido malónico, anhídrido metacrílico, anhídrido nicotínico, anhídrido oxálico, anhídrido ftálico, anhídrido propiónico, anhídrido succínico, anhídrido toluico y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el anhídrido de ácido puede ser anhídrido trifluorometanosulfónico.

La cantidad del agente de ciclación añadido a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente de ciclación puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:3. En varios ejemplos, la razón mol a molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto al agente de ciclación puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5, de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:2,5, o de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:3. En algunos ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto al agente de ciclación puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.

(ii) Disolvente

La mezcla de reacción generalmente comprende adicionalmente un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente polar aprótico, un disolvente polar prótico, un disolvente no polar o combinaciones de los mismos. Los disolventes apróticos adecuados incluyen, sin limitación, acetonitrilo, dietoximetano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil éter, *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), *N*-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,4-dioxano, acetato de etilo, hexametilfosforamida, acetato de metilo, cloruro de metileno, metoxietano, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, acetatos de propilo, sulfolano, tetrahydrofurano (THF), 2-metil-tetrahydrofurano, tetrahydropirano, triclorometano y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de disolventes polares próticos adecuados incluyen dioles tales como propilenglicol, etilenglicol, propanodiol, etc. amidas tales como acetamida, benzamida y similares; y combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos no limitantes de disolventes no polares adecuados incluyen benceno, acetato de butilo, *tert*-butil metil éter, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, di-*tert*-butiléter, dimetiléter, dietilenglicol, dietil éter, diglima, diisopropil éter, etil *tert*-butil éter, óxido de etileno, fluorobenceno, heptano, hexano, metil *tert*-butil éter, tolueno y combinaciones de los mismos. En algunos ejemplos, el disolvente puede ser acetonitrilo.

En general, la razón en volumen a masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) varía de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En varios ejemplos, la razón en volumen a masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1, o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En algunos ejemplos, la razón en volumen a masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1.

(b) Etapa A - condiciones de reacción

En general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C. En varios ejemplos, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, o de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C. La reacción se puede llevar a cabo a una primera temperatura y después a una segunda temperatura. En algunos ejemplos, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C. La reacción generalmente se realiza a presión ambiente.

Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, según se determina por cromatografía (p. ej., HPLC) u otro método adecuado. En este contexto, una "reacción completa" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente

menor del compuesto que comprende la Fórmula (II), y una cantidad significativamente mayor del compuesto que comprende la Fórmula (IV) en comparación con las cantidades de cada uno presente en el comienzo de la reacción. Típicamente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (II) que queda en la mezcla de reacción después de que se completa la reacción puede ser inferior a aproximadamente 3%, o inferior a aproximadamente 1%. En general, la reacción puede continuar durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas. En ciertos ejemplos, se puede permitir que la reacción continúe durante aproximadamente un período de tiempo que varía de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 18 horas, o de aproximadamente 18 horas a aproximadamente 24 horas. En algunos ejemplos, se puede permitir que la reacción continúe durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 20 horas.

En general, el compuesto que comprende la Fórmula (IV) no se aísla de la mezcla de reacción. En consecuencia, la etapa (b) del procedimiento puede continuar en el mismo recipiente de reacción o reactor. Sin embargo, en algunos ejemplos, el compuesto que comprende la Fórmula (IV) se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de los mecanismos adecuados incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) será al menos aproximadamente 40% en peso. En ciertos ejemplos, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95%.

(c) Etapa B - mezcla de reacción

La etapa B del procedimiento comprende poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IV) con un agente reductor para formar el compuesto que comprende la Fórmula (V).

Se puede utilizar una variedad de agentes reductores en esta etapa del procedimiento. El agente reductor puede ser quiral o aquiral. Los ejemplos no limitantes de agentes reductores adecuados para su uso en la reducción química incluyen hidruros (p. ej., borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, yoduro de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno y similares), fosfitos, hipofosfitos, sulfitos y combinaciones de un metal (p. ej., estaño, zinc o hierro) o un compuesto metálico (p. ej., cloruro de cromo, acetato de cromo y similares) con un ácido orgánico o inorgánico (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico y similares). En algunos ejemplos, el agente reductor puede ser borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio.

La cantidad de agente reductor utilizado en esta etapa del procedimiento puede variar y variará. En general, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente reductor puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:3. En varios ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto al agente reductor puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5, de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:2,5, o de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:3. En algunos ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto al agente reductor puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.

La reacción de reducción generalmente se lleva a cabo en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados y las razones de disolvente con respecto al sustrato de partida se enumeran anteriormente en la sección (I) (a) (ii). El disolvente puede ser el mismo que el disolvente utilizado en la etapa A del procedimiento. Por ejemplo, el disolvente se puede llevar desde la etapa A y/o se puede añadir disolvente adicional a la mezcla de reacción antes de la etapa B del procedimiento. Alternativamente, el disolvente utilizado durante la etapa B del procedimiento puede ser diferente del utilizado en la etapa A del procedimiento. En un ejemplo, el disolvente utilizado durante la etapa B puede ser acetonitrilo. En otro ejemplo, el disolvente utilizado durante la etapa B puede ser metanol o una mezcla de metanol y agua.

(d) Etapa B - condiciones de reacción

La temperatura a la que se realiza la reacción de reducción puede variar. En general, la temperatura de la reacción varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C. En varios ejemplos, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 80°C, desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 100°C, o desde aproximadamente 100°C hasta aproximadamente 120°C. En algunos ejemplos, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C. Por ejemplo, la reacción se puede realizar a temperatura

ambiente. La reacción generalmente se realiza a presión ambiente.

5 Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, como se detalla anteriormente. En una reacción completa, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (IV) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior a aproximadamente 3% o inferior a aproximadamente 1%. En general, la reacción puede continuar durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 72 horas. En algunos ejemplos, la reacción puede continuar durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, o de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas.

10 El compuesto que comprende la Fórmula (V) se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de los mecanismos adecuados incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización.

15 Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) será al menos aproximadamente 40% en peso. En ciertos ejemplos, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede ser al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95%.

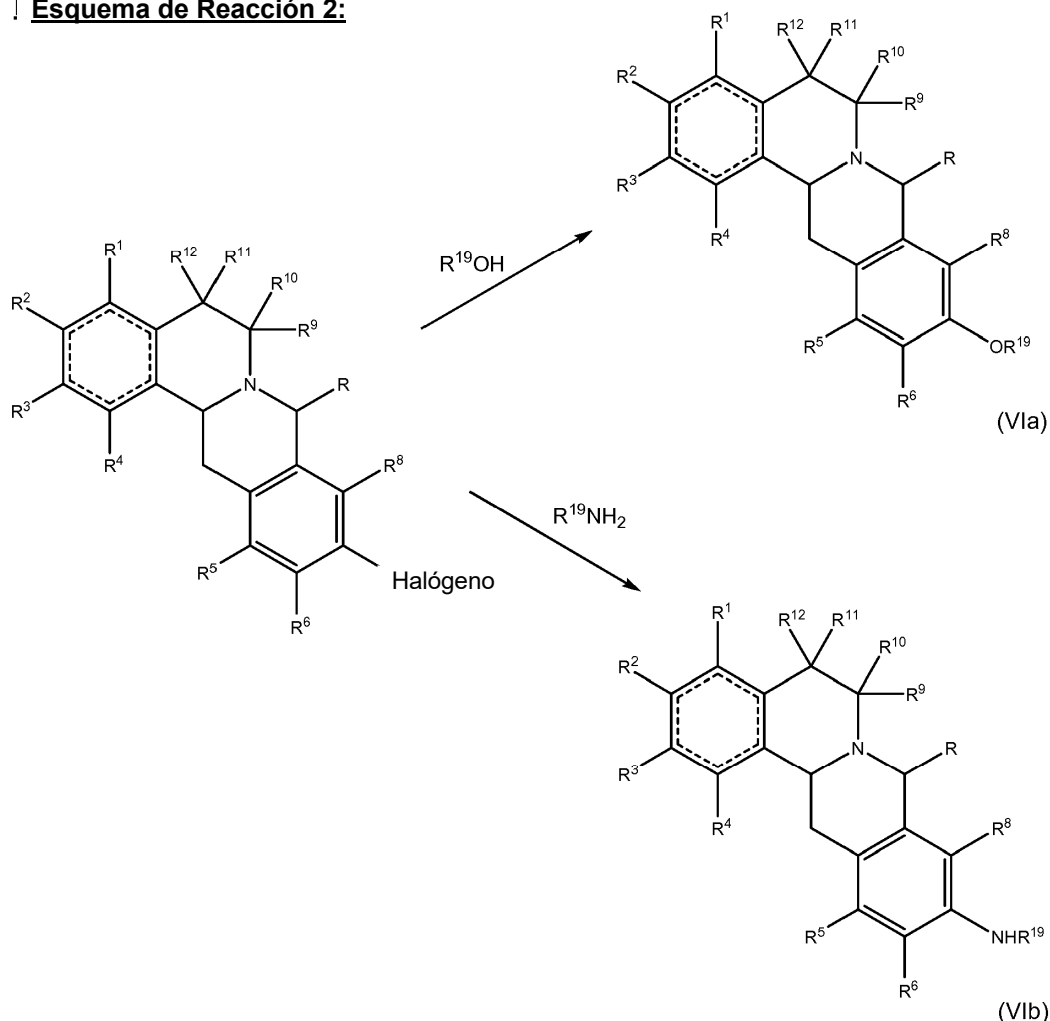
20 Cada carbono quiral en los compuestos descritos anteriormente puede tener una configuración R o una configuración S. Es decir, C-14 en los compuestos que comprenden las Fórmulas (II), (III) y (IV) pueden tener una configuración R o S. La configuración de C-8 y C-14 en el compuesto que comprende la Fórmula (V) puede ser RR, RS, SR, o SS. En ejemplos particulares, las posiciones C-8 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (V) tienen una estereoquímica *sin*.

(e) Etapas adicionales opcionales

30 Tras la formación del compuesto que comprende la Fórmula (V), el compuesto que comprende la Fórmula (V) puede sufrir reacciones adicionales. Por ejemplo, el grupo R⁷ (o R⁶) se puede convertir en un éter, una amina o una amida.

(i) Síntesis de éteres o aminas

35 En realizaciones en las que R⁷ del compuesto que comprende la fórmula (V) es halógeno, el compuesto que comprende la fórmula (V) se puede poner en contacto con R¹⁹OH o R¹⁹NH₂ para formar un compuesto que comprende la Fórmula (VIa) o la Fórmula (VIb), respectivamente, como se muestra en el Esquema de reacción 2 a continuación:

! Esquema de Reacción 2:

en donde:

- 5 R es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, O¹⁵NR¹⁵N¹⁶, nitro, ciano, tiol, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o R² y R³ juntos, junto con los anillos de carbono a los que están anclados forman un anillo que comprende {-}O(CH₂)_nO{-};
 10 R⁵, R⁶ y R⁸ son independientemente hidrógeno, O¹⁵NR¹⁵n¹⁶, nitro, ciano, tiol, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 R¹⁹ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 n es un número entero de 1 a 3; y
 15 las líneas discontinuas representan enlaces opcionales.

Se puede utilizar una reacción similar para generar compuestos en los que R⁶ es el éter o la amina. En tales realizaciones, R⁶ en el compuesto que comprende la Fórmula (V) es halógeno y R⁷ es hidrógeno, O¹⁵NR¹⁵n¹⁶, nitro, ciano, tiol, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

- 20 **Mezcla de reacción.** La reacción comienza con la formación de una mezcla de reacción que comprende el compuesto que comprende (V) en el que R⁷ es halógeno (p. ej., cloro, bromo o yodo) y un alcohol (es decir, R¹⁹OH) o una amina (es decir, R¹⁹NH₂). En algunas realizaciones, R¹⁹ puede ser alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido. En otros ejemplos, R¹⁹ puede ser alquilo C₁-C₆, que puede ser sustituido, lineal o cíclico. En otros ejemplos más, R¹⁹ puede ser arilo o arilo sustituido con halo, nitro, hidroxilo, ceto u oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquenilo C₁-C₆. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, bencilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo e imidazolilo.

La cantidad de R¹⁹OH o R¹⁹NH₂ añadido a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la razón mol a

mol del compuesto que comprende la Fórmula (V) con respecto a $R^{19}OH$ o $R^{19}NH_2$ puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:20. En diversas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto al agente $R^{19}OH$ o $R^{19}NH_2$ puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10, o de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:20. En algunos ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a $R^{19}OH$ o $R^{19}NH_2$ puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5.

La mezcla de reacción comprende adicionalmente un catalizador de metal de transición. Como se emplea en la presente memoria, el término "catalizador de metal de transición" se refiere a un elemento de metal de transición, sal de metal de transición o un complejo de metal de transición. En general, el metal de transición puede ser cualquier metal de transición. En algunos ejemplos, el metal de transición puede ser iridio, hierro, níquel, osmio, paladio, platino, rutenio y rodio. En un ejemplo, el metal de transición puede ser rutenio, iridio o rodio. Un experto en la técnica aprecia que el estado de oxidación del metal de transición puede variar y puede ser, por ejemplo, (0), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII). Por ejemplo, los ejemplos no limitantes de metales de transición adecuados incluyen rutenio(0), rutenio(II), rutenio(III), rutenio(IV), rodio(0), rodio(I), rodio(III), iridio(0), iridio(III), iridio(IV), paladio(0), paladio(II), paladio(IV), platino(0), platino(II), platino(IV) y níquel(0).

En algunos ejemplos, el catalizador de metal de transición puede ser el propio elemento de metal de transición. Por ejemplo, el elemento de metal de transición puede ser un polvo o una esponja, tal como, p. ej., polvo de rutenio, polvo de rodio, esponja de rutenio, esponja de rodio, esponja de paladio, etc. Alternativamente, el elemento de metal de transición puede ser negro de rodio, negro de rutenio, negro de paladio, etc. En otros ejemplos más, el elemento de metal de transición se puede inmovilizar sobre una superficie sólida o soporte. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, rutenio sobre carbono, rodio sobre carbono, paladio sobre carbono, rutenio sobre alúmina, rodio sobre alúmina, platino sobre alúmina, paladio sobre alúmina, rodio sobre sílice, paladio sobre sílice, paladio sobre carbón vegetal, paladio sobre piedra pómez, y así sucesivamente. En algunos ejemplos, el catalizador de metal de transición puede ser paladio soportado sobre carbono.

En otros ejemplos, el catalizador de metal de transición puede ser una sal de metal de transición. Entre los ejemplos no limitantes de sales adecuadas se incluyen acetatos, acetilacetatos, alcóxidos, butiratos, carbonilos, dióxidos, haluros, hexonatos, hidruros, mesilatos, octanatos, nitratos, haluros de nitrosilo, nitratos de nitrosilo, sulfatos, sulfuros, sulfonatos, fosfatos, trifluorometanosulfonatos, trimetilacetatos, tosilatos y combinaciones de los mismos. La sal de metal de transición puede ser soluble (es decir, homogénea). Alternativamente, la sal de metal de transición se puede inmovilizar sobre un soporte sólido (es decir, heterogéneo). La sal de metal de transición se puede inmovilizar sobre el soporte sólido mediante enlaces no covalentes o covalentes. En algunos ejemplos, el soporte sólido puede ser un material inorgánico. Los materiales inorgánicos adecuados incluyen sílices, alúmina, titania, carbondio, zirconia, carbón vegetal activado, zeolitas, arcillas, polímeros, cerámicas y carbón activado. Las sílices adecuadas incluyen dióxido de silicio, sílice amorfa y sílices microporosas o mesoporosas. En otros ejemplos, el soporte sólido puede ser un polímero. El polímero puede ser un polímero natural, un polímero sintético, un polímero semisintético o un copolímero. Los ejemplos no limitantes de polímeros incluyen agarosa, celulosa, nitrocelulosa, metilcelulosa, poliacrílico, poli(acrilamida), poli(acrilonitrilo), poliamida, poliéter, poliéster, polietileno, poliestireno, polisulfona, poli(cloruro de vinilo), polivinilideno, copolímero de metacrilato y copolímero de poliestireno-cloruro de vinilo.

En ejemplos adicionales, el catalizador de metal de transición puede ser un complejo de metal de transición. En general, un complejo de metal de transición comprende el metal de transición y 4, 5 o 6 especies coordinadas con estados de oxidación que varían de 0 a 8. Los complejos pueden ser iónicos, o los complejos pueden comprender ligandos y contraiones iónicos unidos covalentemente. Alternativamente, los complejos pueden comprender una mezcla de enlaces iónicos y covalentes entre el metal, el ligando o los ligandos y/o el contraión o los contraiones. El ligando puede ser monodentado o polidentado. Los ejemplos no limitantes de ligandos adecuados incluyen ligandos de areno, ligandos de olefina, ligandos de alquino, ligandos de heterocicloalquilo, ligandos de heteroarilo, ligandos de alquilo, ligandos de ciclopentadienilo, ligandos de hidruro, ligandos de amina, ligandos de carbonilo, ligandos de nitrógeno, ligandos de fósforo, ligandos de oxígeno, etcétera. El ligando también puede ser un disolvente tal como, p. ej., DMSO, metanol, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetona, etanol, piridina o un compuesto de tetraalquilamonio. Los contraiones adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros, BF_4 , PF_6ClO_4 , CHO_2 , CF_3SO_3 , CH_3CO_2 , $ArCO_2$, CH_3SO_3 , $p\text{-tolilSO}_3$, HSO_4 , H_2PO_4 y aniones hidrocarbilo. Numerosos complejos de metales de transición se detallan en "Transposition of Allylic Alcohols into Carbonyl Compounds Mediated by Transition Metal Complexes" de Uma et al., Chem. Rev. 103: 27-51 (2003).

En algunos ejemplos, el catalizador de metal de transición puede comprender paladio. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio incluyen $Pd(acac)_2$, $[Pd(allyl)Cl]_2$, $Pd(MeCN)_2Cl_2$, $Pd(dba)_2$, $Pd(TFA)_2$, $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PCy_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd[P(o\text{-tol})_3]_2Cl_2$, $Pd(anfos)Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(dtpf)Cl_2$, $Pd(MeCN)_4(BF_4)_2$, $PdBr_2$, $PdCl_2$, cloruro de $(SFos)Pd(II)$ fenetilamina, cloruro de $(XFos)Pd(II)$ fenetilamina, cloruro de $(RuFos)Pd(II)$ fenetilamina, cloruro de $(t\text{-BuXFos})Pd(II)$ fenetilamina, y cloruro de $(BrettFos)Pd(II)$ fenetilamina.

La cantidad de catalizador de metal de transición añadido a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la cantidad de catalizador de metal de transición añadido a la mezcla de reacción puede variar de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 10% en peso. En varios ejemplos, la cantidad de catalizador de metal de transición añadido a la mezcla de reacción puede variar de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,05%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso. En ciertos ejemplos, la cantidad de catalizador de metal de transición añadido a la mezcla de reacción puede variar de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso.

La mezcla de reacción comprende adicionalmente un aceptor de protones. Los aceptores de protones adecuados incluyen sales borato (como, por ejemplo, NaBO_3), sales fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo, Na_2HPO_4 y Na_3PO_4 y similares), sales bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO_3 , $\text{KHCO}_3\text{LiHCO}_3$, y etc.), sales carbonato (tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 , $\text{K}_2\text{CO}_3\text{Li}_2\text{CO}_3$ y similares), butóxidos (tales como, p. ej., terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina), y mezclas de los mismos. En algunos ejemplos, el aceptor de protones puede ser terc-butóxido de sodio, K_2CO_3 o trietilamina.

La cantidad de aceptor de protones añadido a la mezcla de reacción puede variar. En general, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (V) con respecto al aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:10. En varios ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (V) con respecto al aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5, o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10. En algunos ejemplos, la razón mol a molar del compuesto que comprende la Fórmula (V) con respecto al aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4.

La mezcla de reacción también comprende un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen disolventes polares apróticos, disolventes no polares o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de disolventes polares apróticos y disolventes no polares se presentan arriba en la sección (II) (a) (ii). En algunos ejemplos, el disolvente puede ser tolueno, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), o N,N-dimetilacetamida (DMAC).

En general, la razón en volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (V) puede variar de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En varios ejemplos, la razón en volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (V) puede variar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1, o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En algunos ejemplos, la razón en volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (V) puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1.

Condiciones de reacción. La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción puede variar dependiendo de la identidad del disolvente y la naturaleza de los sustituyentes en el compuesto que comprende la Fórmula (V). En general, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C. En varios ejemplos, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C, de aproximadamente 120°C a aproximadamente 150°C, o de aproximadamente 150°C a aproximadamente 200°C. En ejemplos específicos, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo. La reacción generalmente se realiza a presión ambiente.

Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, como se detalla anteriormente. En una reacción completa, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (V) restante en la mezcla de reacción puede ser inferior a aproximadamente 3% o inferior a aproximadamente 1%. En general, la reacción puede continuar durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 72 horas. En algunos ejemplos, la reacción puede continuar durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, o de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas.

El compuesto que comprende la Fórmula (VIa) o (VIb) se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de los mecanismos adecuados incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización.

Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (VIa) o (VIb) será al menos aproximadamente 40% en peso. En ciertos ejemplos, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (VIa) o (VIb) puede ser al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos

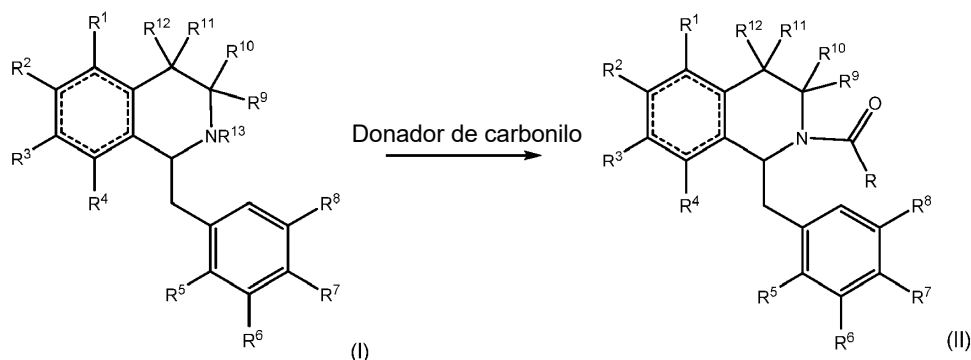
aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95%.

(III) PROCESO PARA PREPARAR UN COMPUESTO QUE COMPRENDE LA FÓRMULA (II)

5 Un aspecto adicional de la presente descripción abarca un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula (II). El procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un donador de carbonilo para preparar un compuesto de Fórmula (V) puede comprender poner en contacto un compuesto de Fórmula (I) con un donador de carbonilo para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II), de acuerdo con Esquema de Reacción 4 a continuación:

10

Esquema de Reacción 4:



en donde:

15 R es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, OR¹⁵NR¹⁵N¹⁶, nitro, ciano, tiol, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o R² y R³ juntos, junto con los anillos de carbono a los que están anclados forman un anillo que comprende
 {-}O(CH₂)_nO{-};
 20 R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, halógeno, OR¹⁵NR¹⁵N¹⁶, nitro, ciano, tiol, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o R⁶ y R⁷ juntos, junto con los anillos de carbono a los que están anclados forman un anillo que comprende
 {-}O(CH₂)_nO{-};
 25 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 n es un número entero de 1 a 3; y
 las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales.

En algunos ejemplos, R puede ser hidrógeno, alquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, heterocíclico sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido. En varias iteraciones, R puede ser alquilo inferior, que se define en la presente memoria como C₁-C₆, y puede ser lineal o cíclico. En otras iteraciones, R puede ser morfolinilo, piperizinilo, fenilo, bencilo, piridilo, piridazinilo, piranilo, oxazinilo, piperonilo, etc. Cualquiera de los anteriores puede estar sustituido con al menos un alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, halógeno, oxo, ceto, hidroxilo, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, nitro, amino, amina, amida, tiol, ciano, cetal, acetal, éster o éter.

35 En varios ejemplos R² y R³ pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcanoxi, alquilo o R² y R³ juntos, pueden formar {-}O-CH₂-O{-}. En otros ejemplos, R⁵ y R⁸ pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilo. En otros ejemplos, R⁶ y R⁷ pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, ariloxi, ariloxi sustituido, nitro, amino, amina o amida. En algunos ejemplos, R¹³ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alquilo sustituido o arilo sustituido. En otros ejemplos, cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² puede ser hidrógeno. En varios ejemplos, el anillo que contiene las líneas discontinuas puede tener uno, dos o tres dobles enlaces. La configuración de C-14 puede ser R o S.

(a) Mezcla de reacción

45 El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción. La mezcla de reacción comprende el compuesto que comprende la Fórmula (I) como se detalla anteriormente.

(i) Donador de carbonilo

50 La mezcla de reacción comprende adicionalmente un donador de carbonilo. Una variedad de donadores de

carbonilo es adecuada para su uso en este procedimiento. En algunos ejemplos, el donador de carbonilo puede ser un haluro de acilo, es decir, $R'C(O)X$, en donde R' es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido y X es halógeno (y en donde R' se transfiere junto con el carbonilo al compuesto que comprende Fórmula la (II)). En otros ejemplos, el donador de carbonilo puede ser un formiato, es decir, $R''OC(O)H$, en donde R'' es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido (y en donde H se transfiere junto con el carbonilo al compuesto que comprende la Fórmula (II)). En otros ejemplos, el donador de carbonilo puede ser un aldehído, es decir, $R'CHO$, en donde R' es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido (y en donde R' se transfiere junto con el carbonilo al compuesto que comprende la Fórmula (II)).

En algunos ejemplos, el donador de carbonilo puede ser un haluro de acilo. Los ejemplos no limitantes de haluros de acilo adecuados incluyen haluros de alquil acilo (tales como, p. ej., haluro de formilo, haluro de acetilo, haluro de propionilo, haluro de butirilo, haluro de hexanoilo, haluro de ciclopentano carbonilo y similares) y haluros de aril acilo (p. ej., haluro de benzoilo, haluro de benzoilo sustituido, haluro de fenilacetilo, haloformiato de fenilo, haluro de toluoilo, haluro de toluenosulfonilo, haluro de 2-furoilo, haluro de nicotinoilo, haluro de piperoniloilo, etc.). La cantidad de haluro de acilo añadido a la mezcla de reacción puede variar. En general, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al haluro de acilo puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:4. En varios ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al haluro de acilo puede variar de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:4. En algunos ejemplos, la razón mol a molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al haluro de acilo puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.

En otros ejemplos, el donador de carbonilo puede ser un formiato. Los ejemplos no limitantes de aldehídos adecuados incluyen formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, formiato de pentilo, formiato de hexilo, formiato de fenilo, formiato de bencilo, etc. La cantidad de formiato en contacto con el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar y variará. En general, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al formiato puede variar de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:50. En ciertos ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al formiato puede variar de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:30, o de aproximadamente 1:30 a aproximadamente 1:50. En algunos ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al formiato puede variar de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:30.

En ejemplos adicionales, el donador de carbonilo puede ser un aldehído. Los ejemplos no limitantes de aldehídos adecuados incluyen formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, ciclopropano carboxaldehído, ciclobutano carboxaldehído, benzaldehído, glioxal, ácido glioxílico, 2-furaldehído, nicotinaldehído, etc. La cantidad de aldehído añadido a la mezcla de reacción puede variar. En general, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aldehído puede variar de aproximadamente 1:0,2 a aproximadamente 1:4. En varios ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aldehído puede variar de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:4. En algunos ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aldehído puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2.

(ii) Aceptor de protones o donador de protones opcional

Dependiendo del donador de carbonilo utilizado, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un aceptor de protones o un donador de protones. En los ejemplos en los que el donador de carbonilo es un haluro de acilo, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un aceptor de protones. El aceptor de protones tiene típicamente un pK_a entre aproximadamente 7 y aproximadamente 13. Los aceptores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen sales borato (tales como, por ejemplo, $NaBO_3$), sales fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo, Na_2HPO_4 y Na_3PO_4 y similares), sales bicarbonato (tales como, por ejemplo, $NaHCO_3$, $KHCO_3LiCO_3$ y similares), sales carbonato (tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 , $K_2CO_3Li_2CO_3$, y similares), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina) y mezclas de cualquiera de los anteriores. En realizaciones ilustrativas, el aceptor de protones puede ser trietilamina.

La cantidad de aceptor de protones añadida a la mezcla de reacción que comprende un haluro de acilo puede variar. En general, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones varía de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:10. En varios ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5, o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10. En algunos ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4.

En los ejemplos en los que el donador de carbonilo es un aldehído, la mezcla de reacción puede comprender

adicionalmente un aceptor de protones o un donador de protones. En general, el donador de protones o aceptor de protones tiene un pKa de menos de aproximadamente 9. Los donadores de protones adecuados incluyen, pero no se limitan a, HOAc, HCO₂H, n-PrCO₂H, PhCO₃H, MeSO₃H, poli H₃PO₄, H₃PO₄, H₂SO₄, HCl, HBr, HI, CF₃SO₃H, ácido p-metiltoluenosulfónico y combinaciones de los mismos. Los aceptores de protones adecuados incluyen sales borato (tales como, por ejemplo, NaBO₃), sales fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo, Na₂HPO₄ y Na₃PO₄ y similares), sales bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃LiHCO₃, etc.), sales carbonato (tales como, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃Li₂CO₃ y similares), butóxidos (tales como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N, N-dimetilaminopiridina), y mezclas de los mismos. Otros aceptores de protones/donadores de protones adecuados incluyen N,N-bis-(2-hidroxietyl)-glicina (BICINA), N-[tris(hidroxietyl)metil]glicina (TRICINA), tris(hidroxietyl)aminometano (TRIS), ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-propanosulfónico (CAPSO), ácido N-(2-hidroxietyl)piperazino-N'-(3-propanosulfónico) (EPPS), ácido N-2-hidroxietyl piperazino-N'-2-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (MOPS), ácido piperazino-N,N'-bis(2-etanosulfónico) (PIPES), ácido 3-[[tris(hidroxietyl)]amino]-1-propanosulfónico (TAPS) y ácido N-tris(hidroxietyl)metil-2-amino-etanosulfónico (TES).

La cantidad de aceptor de protones o donador de protones añadido a la mezcla de reacción que comprende un aldehído puede variar. En general, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones varía de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:10. En varios ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones o al donador de protones puede variar de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10. En algunos ejemplos, la razón mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones o al donador de protones puede variar de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:5.

(iii) *Disolvente*

En algunos ejemplos, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un disolvente. Los disolventes adecuados y las razones de disolvente con respecto a sustrato de partida se enumeran anteriormente en la sección (II) (a) (ii). En algunos ejemplos, el disolvente puede ser tetrahidrofurano, y la razón en volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1.

(b) *Condiciones de reacción*

En general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 10°C a aproximadamente 80°C. En varios ejemplos, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 20°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, de aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C, o de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C. En algunos ejemplos, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C. La reacción generalmente se realiza a presión ambiente.

Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, como se detalla anteriormente. En una reacción completa, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (I) restante en la mezcla de reacción puede ser inferior a aproximadamente 3% o inferior a aproximadamente 1%. En general, la reacción puede continuar durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas. En algunos ejemplos, la reacción puede continuar durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas, o de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas.

El compuesto que comprende la Fórmula (II) se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de mecanismos adecuados incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización.

En general, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) será al menos aproximadamente 40% en peso. En ciertos ejemplos, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95%.

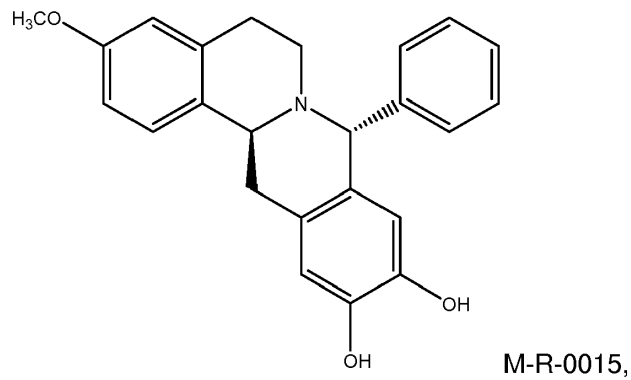
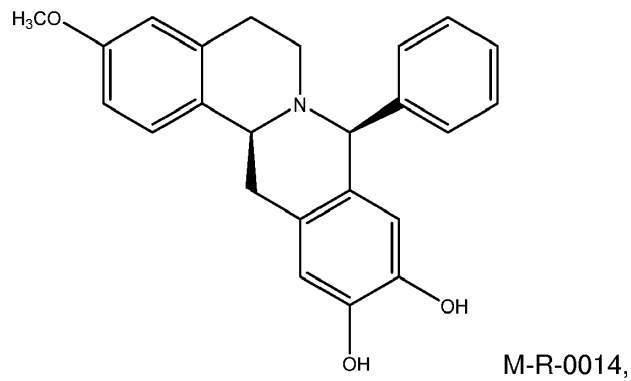
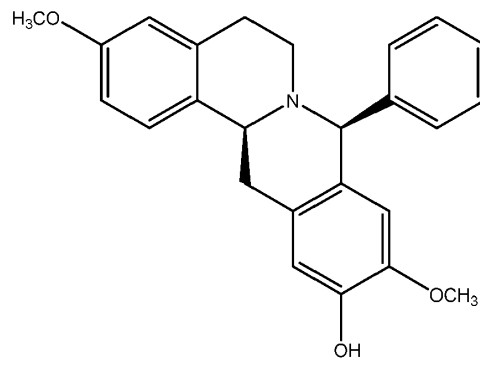
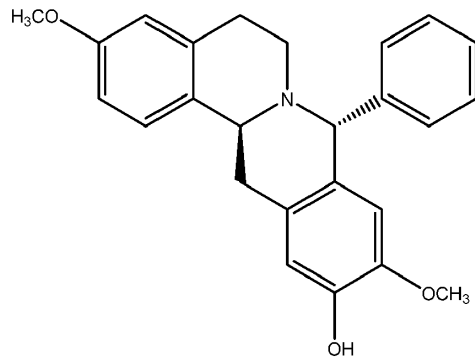
En los compuestos que comprenden las Fórmulas (I) y (II), C-14 puede tener una configuración R o S.

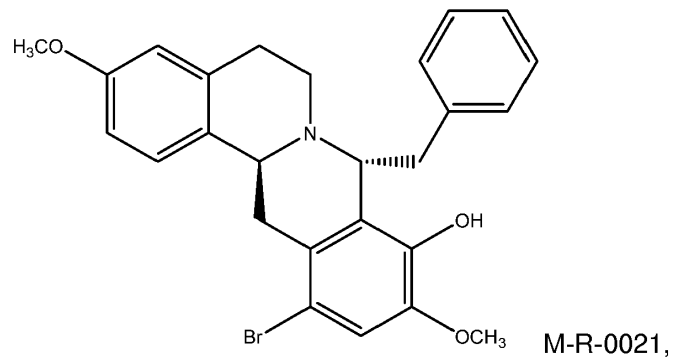
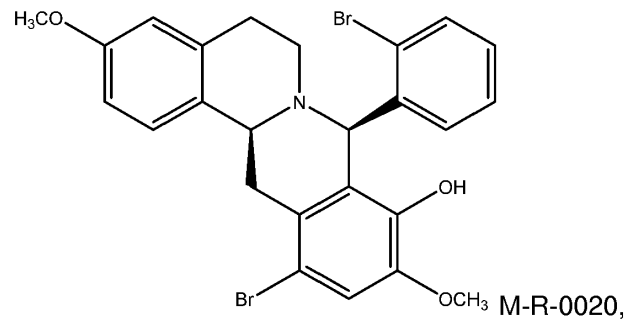
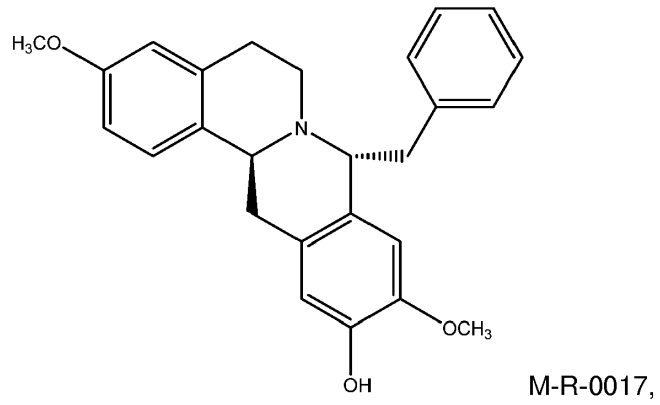
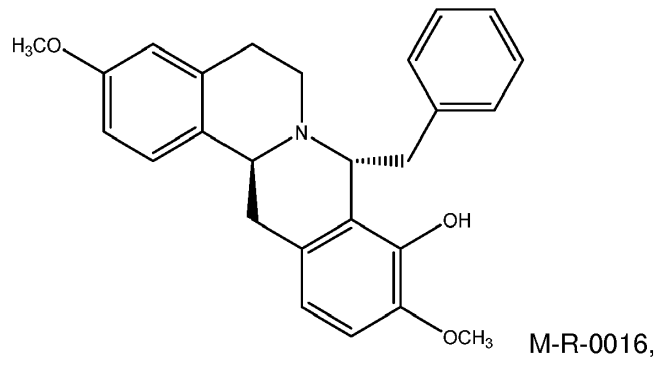
(IV) *MÉTODOS DE USO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION*

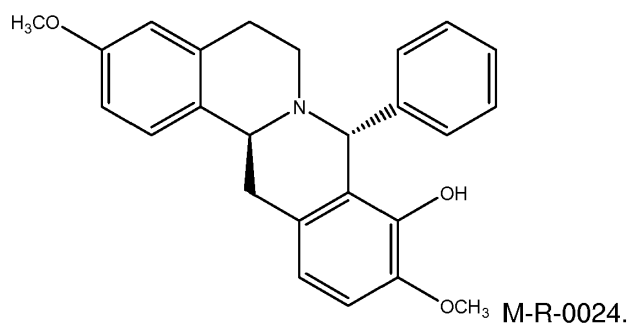
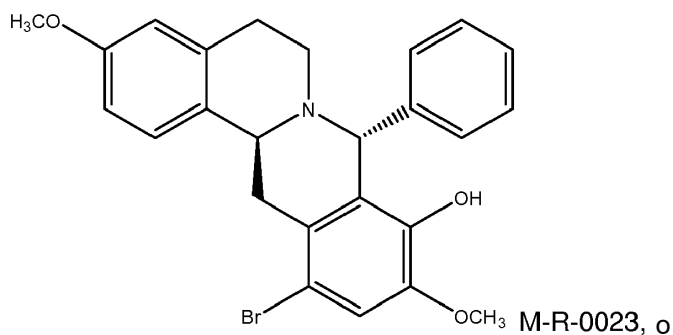
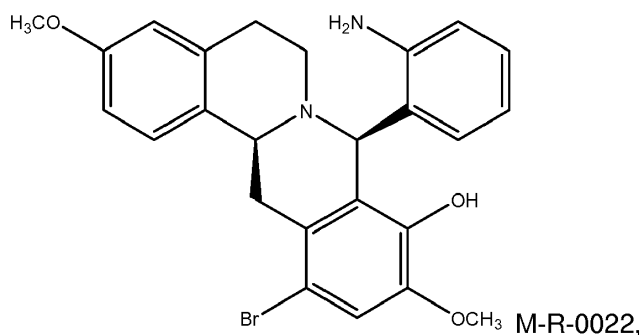
Otro aspecto más de la presente descripción proporciona métodos para la utilización de los compuestos de la invención.

(a) Inhibición del crecimiento de células cancerosas

5 En una realización, se puede utilizar un compuesto como se describe a continuación para inhibir el crecimiento de células cancerosas, en donde el método comprende poner en contacto una célula cancerosa *in vitro* con una cantidad eficaz del compuesto elegido entre las siguientes fórmulas:







5

El método comprende poner en contacto una célula cancerosa con una cantidad eficaz del compuesto de la invención. Una cantidad "eficaz" se refiere a la dosis del compuesto que afecta (es decir, positiva o negativamente) a un procedimiento de interés (p. ej., proliferación celular o un procedimiento involucrado en el mismo). El médico experto puede determinar la cantidad precisa a utilizar en vista de las dosificaciones deseadas y de los efectos secundarios del compuesto.

10

La célula cancerosa se encuentra *in vitro*. La célula cancerosa puede ser una célula cancerosa primaria o una célula de una línea celular de cáncer cultivada. La línea celular de cáncer puede ser una línea celular de cáncer humano o una línea celular de cáncer de mamífero. Las líneas celulares de cáncer humano o de otro mamífero están disponibles comercialmente y/o son bien conocidas por los expertos en la técnica. Las células cancerosas *in vitro* se pueden poner en contacto con el compuesto definido anteriormente de forma continua, durante un corto período de tiempo, de forma intermitente, o en cualquiera de una variedad de regímenes.

15

En otras realizaciones, el compuesto de la invención está destinado a su utilización en la inhibición del crecimiento de células cancerosas en un ser humano o un animal no humano. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano. En otras realizaciones, el sujeto puede ser un animal no humano. Los ejemplos no limitantes de animales no humanos incluyen animales de compañía (p. ej., Gatos, perros, caballos, conejos, jerbos), animales de granja (p. ej., vacas, cerdos, ovejas, cabras, aves), animales de investigación (p. ej., ratas, ratones, conejos, primates) y animales de zoológico (p. ej., leones, tigres, elefantes y similares).

20

El cáncer en el sujeto puede ser primario o metastásico; el tumor puede ser maligno o benigno. El cáncer puede estar en estadio temprano o estadio tardío. Los ejemplos no limitantes de cánceres que se pueden tratar incluyen leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas (cerebeloso o cerebral infantil), carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales (astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma,

25

30

meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, gliomas de la ruta visual e hipotalámicos), cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, linfoma de Burkitt, tumores carcinoides (infantil, gastrointestinal), carcinoma primario desconocido, linfoma del sistema nervioso central (primario), astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, cáncer cervical, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, linfoma cutáneo de células T, tumor de células desmoplásicas pequeñas y redondas, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing en la familia de tumores de Ewing, tumor extracranial de células germinales (infantil), tumor extragonadal de células germinales, cáncer de vías biliares extrahepático, cánceres oculares (melanoma intraocular, retinoblastoma), cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, tumores de células germinales (extracranial, extragonadal, ovárico infantil), tumor trofoblástico gestacional, gliomas (adulto, tronco encefálico infantil, astrocitoma cerebral infantil, vía visual infantil e hipotálamo), carcinoide gástrico, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, glioma hipotalámico y de la vía visual (infantil), melanoma intraocular, carcinoma de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (cáncer de células renales), cáncer de laringe, leucemias (linfoblástica aguda, mielóide aguda, linfocítica crónica, mielógena crónica, células pilosas), cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado (primario), cánceres de pulmón (células no pequeñas, células pequeñas), linfomas (relacionados con el SIDA, Burkitt, células T cutáneas, Hodgkin, no Hodgkin, sistema nervioso central primario), macroglobulinemia (Waldenstrom), histiocitoma fibroso maligno de hueso/osteosarcoma, meduloblastoma (infantil), melanoma, melanoma intraocular, carcinoma de células de Merkel, mesoteliomas (malignos de adultos, infantil), cáncer de cuello escamoso metastásico con cáncer oculto primario, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple (infantil), mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena (crónica), leucemias mieloides (aguda en adultos, aguda infantil), mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos (crónicos), cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario (tumor epitelial-estromal de superficie), tumor de células germinales de ovario, tumor ovárico de bajo potencial maligno, cáncer pancreático, cáncer pancreático (células de los islotes), cáncer de seno paranasal y cavidad nasal, cáncer de paratiroides, pene cáncer, cáncer de faringe, feocromocitoma, astrocitoma pineal, germinoma pineal, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (infantiles), adenoma pituitario, neoplasia de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de recto, carcinoma de células renales (cáncer de riñón), cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uréter, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma (infantil), cáncer de glándulas salivales, sarcoma (familia de tumores de Ewing, Kaposi, tejidos blandos, útero), síndrome de Sezary, cánceres de piel (no melanoma, melanoma), carcinoma de piel (células de Merkel), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con tumor primario oculto (metastásico), cáncer de estómago, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (infantil), linfoma de células T (cutáneo), cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma (infantil), timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de tiroides (infantil), cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico (gestacional), cáncer de sitio primario desconocido (adulto, infantil), cáncer de células transicionales del uréter y la pelvis renal, cáncer de uretra, cáncer uterino (endometrial), sarcoma uterino, cáncer vaginal, glioma de la vía visual e hipotalámico (infantil), cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms (infantil).

En realizaciones en las que el compuesto se utiliza en la inhibición del crecimiento de una célula cancerosa en un ser humano o animal no humano, la célula cancerosa generalmente se pone en contacto con el compuesto administrando una cantidad eficaz del compuesto de la invención al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral (como un sólido o un líquido), parenteral (que incluye intramuscular, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea) o tópica (que incluye transmucosa y transdérmica). Una cantidad "eficaz" se refiere a la dosis del compuesto que inhibe el crecimiento de la célula cancerosa. El experto en la técnica puede determinar la cantidad a utilizar en vista de las dosis deseadas y los efectos secundarios del compuesto. El compuesto definido anteriormente se puede administrar una vez o repetidamente al sujeto. Las administraciones repetidas pueden ser a intervalos regulares de 2 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 5 días, 7 días, 30 días, etcétera.

Después del contacto con el compuesto, generalmente se inhibe el crecimiento de la célula cancerosa. En algunas realizaciones, el crecimiento de células cancerosas se puede inhibir aproximadamente 0,5 veces, aproximadamente 1 vez, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces o más de 10 veces. En otras realizaciones, el crecimiento de células cancerosas se puede inhibir hasta tal punto que la célula sufre la muerte celular (por apoptosis o necrosis).

60 **(b) Analgesia**

Se describe en la presente memoria, un compuesto que comprende la Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se puede utilizar solo o combinado con al menos un agente terapéutico adicional para el tratamiento de una afección dolorosa en un sujeto. El método comprende administrar una cantidad eficaz de los

compuestos a un sujeto. En general, el sujeto a tratar ha sido diagnosticado de una afección dolorosa. Como se emplea en la presente memoria, el término "dolor" se refiere a la experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o percibido por un estímulo nocivo. El dolor puede ser agudo o crónico. Por ejemplo, el dolor puede ser traumático o inflamatorio, que da como resultado una lesión en el tejido no neural. Los ejemplos no limitantes de dolor traumático o inflamatorio incluyen aracnoiditis, artritis, dolor de espalda, dolor por quemaduras, síndrome de dolor central, dolor por cáncer, dolores de cabeza (incluyendo migrañas, racimos y dolores de cabeza por tensión); dolor de cabeza y facial, dolor muscular (incluyendo fibromialgia), síndromes de dolor miofascial; síndrome de distrofia simpática refleja, lesiones por estrés repetitivo, ciática, culebrilla y otros trastornos cutáneos, lesiones deportivas, estenosis espinal, dolor quirúrgico, trastornos temporomandibulares, traumatismos y/o enfermedades o lesiones vasculares.

Alternativamente, el dolor puede ser neuropático, que resulta de una lesión o inflamación del sistema nervioso central o periférico. El dolor neuropático puede aparecer en cualquier parte del cuerpo y con frecuencia se describe como una sensación de ardor y calor, que puede ser devastadora para el individuo afectado. El dolor neuropático puede ser agudo o crónico; puede ser el resultado de enfermedades que afectan a los nervios (tales como la diabetes), traumatismos, procedimientos quirúrgicos, artritis, SIDA, lesiones por quemaduras, enfermedad de la columna cerebral o lumbar, fibromialgia, dolor post-isquémico, tumores, neuralgias virales o, debido a que los medicamentos de quimioterapia pueden afectar a los nervios, puede ser una consecuencia del tratamiento del cáncer. Entre las muchas afecciones de dolor neuropático se encuentran la neuropatía diabética (que resulta del daño nervioso secundario a problemas vasculares que ocurren con la diabetes); síndrome de distrofia simpática refleja, que puede seguir a una lesión; miembro fantasma y dolor posterior a la amputación, que puede resultar de la extirpación quirúrgica de una extremidad; neuralgia post-herpética, que puede ocurrir después de un brote de herpes zóster; y síndrome de dolor regional complejo o síndrome de dolor central, que pueden resultar de un traumatismo en el cerebro o la médula espinal.

Los síntomas característicos del dolor neuropático incluyen hiperestesia (es decir, mayor sensibilidad a un estímulo natural); alodinia (es decir, sensibilidad o hipersensibilidad generalizadas a estímulos táctiles); hiperalgesia (es decir, sensibilidad anormal al dolor); dolor ardiente espontáneo; y/o dolor fantasma (es decir, percepción de dolor que no existe). La hiperestesia implica un aumento o alteración de la sensibilidad inusual a los estímulos sensoriales, incluyendo, por ejemplo, acústicos, cerebrales, gustativos, musculares, olfativos, oníricos, ópticos o táctiles. Como ejemplo, una sensación dolorosa de un estímulo táctil normalmente indoloro. La alodinia implica una percepción intensificada, desagradable y dolorosa de los estímulos provocados por el calor o por contacto, que se basa en una disminución del umbral de dolor para estos estímulos, incluyendo, por ejemplo, un estímulo no nocivo para la piel normal. La hiperalgesia implica la percepción excesiva de una variedad de estímulos, nuevamente basada en una disminución del umbral del dolor y, por lo tanto, un aumento anormal de la sensación de dolor, incluyendo, por ejemplo, estímulos auditivos o musculares. El dolor fantasma implica una percepción de dolor en una extremidad que no existe, tal como el dolor percibido en una extremidad que ha sido amputada, es decir, el síndrome de la extremidad fantasma.

El agente terapéutico adicional puede ser un analgésico opiáceo (p. ej., morfina, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína, etc.) o un analgésico no opiáceo (p. ej., tramadol, tapentadol, acetaminofeno, un agente antiinflamatorio no esteroideo). Un experto en la técnica puede determinar una cantidad eficaz del compuesto que se administrará al sujeto. En general, el sujeto puede ser un ser mamífero humano o un animal no humano (de los cuales se presentan ejemplos más arriba).

DEFINICIONES

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener centros asimétricos o quirales. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Se prevén todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica.

El término "acilo", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, denota el radical formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, p. ej., RC(O)-, en donde R es R¹, R¹O-, R¹R²N- o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se describió anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (O), p. ej., RC(O)O- en donde R se define en relación con el término "acilo".

El término "alquilo" como se emplea en la presente memoria, describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contienen de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono.

Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

5 El término "alquenilo" como se emplea en la presente memoria, describe grupos que son preferiblemente alquenilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

10 El término "alquinilo", como se emplea en la presente memoria, describe grupos que son preferiblemente alquinilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

15 El término "aromático" como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homo- o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

20 El término "arilo" o "Ar" como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los arilos más preferidos.

25 Los términos "halógeno" o "halo", como se emplean en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "heteroátomo" significará átomos distintos de carbono e hidrógeno.

30 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", como se emplean en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo, denotan grupos opcionalmente sustituidos, completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo ilustrativos incluyen heteroaromáticos como se describe a continuación. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

40 El término "heteroarilo" como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Los heteroarilos ilustrativos incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

50 Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo", como se emplean en la presente memoria, describen compuestos orgánicos o radicales que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos radicales incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estos radicales también incluyen radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, estos radicales comprenden preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono.

55 Los radicales "hidrocarbilo sustituido" descritos en la presente memoria, son radicales hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo radicales en los que un átomo de cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

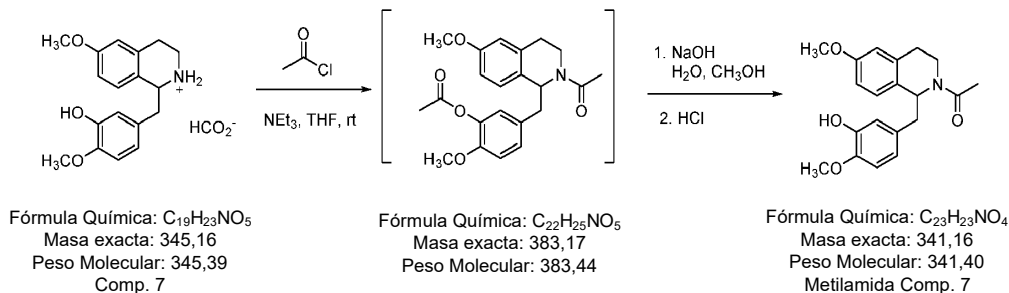
60 Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de la misma, se pretender que los artículos "un", "una", "uno", "el", "la" y "dicho" y "dicha" signifiquen que hay uno o más de los elementos. Se pretende que los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" sean inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales además de los elementos enumerados.

Habiendo descrito la invención con detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

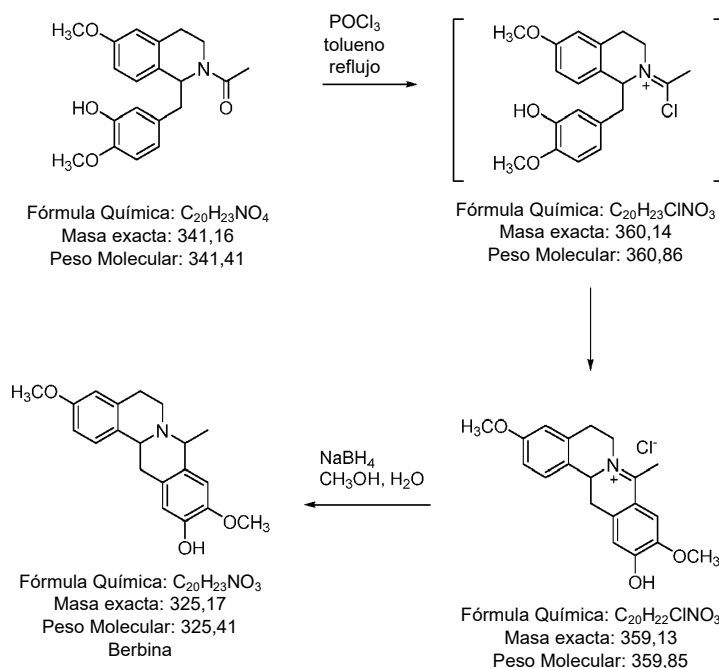
5 Los siguientes ejemplos simplemente pretenden ilustrar y explicar adicionalmente la presente invención. La invención, por lo tanto, no se debe limitar a ninguno de los detalles en estos ejemplos. La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

10 **Ejemplo 1: Preparación de la Metilamida del Compuesto 7 a partir del Compuesto 7**



15 El compuesto 7 (20,01 g, 0,06 moles) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (100 mL). A esta solución se le añadió trietilamina (17,59 g, 0,17 moles, 24,22 mL) gota a gota. Utilizando un embudo de adición, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (9,10 g, 0,12 moles, 8,24 mL). A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua destilada (10 mL) y toda la mezcla se evaporó hasta obtener un aceite espeso a presión reducida. Se añadieron metanol (50 mL) y agua destilada (10 mL). A esta solución se le añadió hidróxido de sodio acuoso al 50% (1 mL) a pH 13,0. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a pH 5,0 utilizando una adición gota a gota de ácido clorhídrico al 36%. La mezcla se extrajo utilizando acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua destilada (3 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtraron. Al reposar, comenzó a formarse una precipitación a partir de la solución de acetato de etilo. El producto precipitado se aisló por filtración y se secó en el embudo produciendo la metilamida del compuesto 7 (17,60 g, 89% de rendimiento).

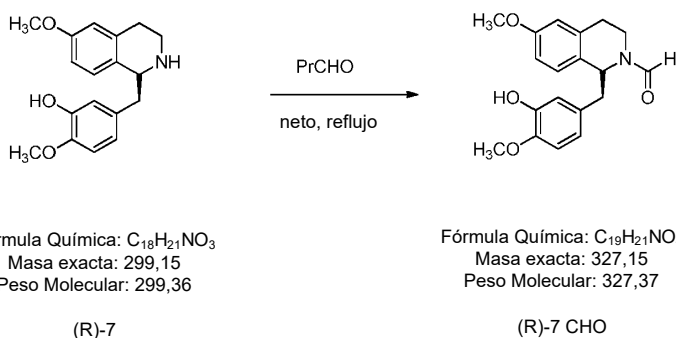
25 **Ejemplo 2: Preparación de Metil-Berbina a partir de la Metilamida del Compuesto 7**



30 La metilamida del Compuesto 7 (3,50 g, 0,01 moles) se suspendió en tolueno (50 mL). La suspensión se calentó a 70°C, después se enfrió a 50°C. A la solución enfriada se le añadió oxiclорuro de fósforo (1,96 g, 0,01 moles, 1,19

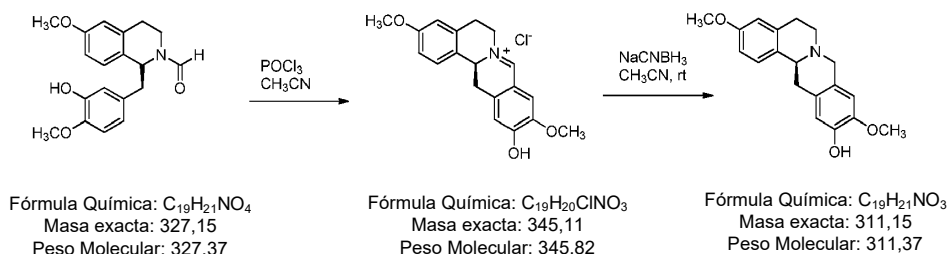
mL). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo 5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se formó un producto precipitado de color naranja. El tolueno se decantó y se añadió metanol (100 mL). La mezcla se evaporó hasta obtener un aceite espeso. A este aceite espeso se añadieron metanol (20 mL), agua destilada (10 mL), después borohidruro de sodio (780 mg, 0,02 moles). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en cloroformo (100 mL), después se añadió agua destilada (50 mL) y ácido clorhídrico acuoso al 1% (1 mL). La capa de cloroformo se eliminó y la capa acuosa restante se desechó. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (2,0 g), se filtró y se evaporó hasta sequedad hasta obtener un aceite espeso. El aceite se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se dejó reposar a temperatura ambiente. Al dejar reposar de pie, se formó un producto precipitado. La berbina 1 (2,40 g, 72% de rendimiento) se aisló por filtración y se lavó el precipitado con acetato de etilo (1 mL).

Ejemplo 3: Preparación del N-formiato del Compuesto (R)-7



El compuesto (R)-7 (4,85 g, 16,20 mmoles) se suspendió en 30 mL de formiato de propilo. Esta mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó a presión reducida hasta un aceite. Al aceite bruto, se le añadió acetato de etilo (10 mL) y la solución se evaporó una vez más para formar una espuma. Esta espuma se secó durante la noche a temperatura ambiente produciendo el compuesto N-formilo (5,30 g, 16,2 mmoles, 100% de rendimiento) en forma de una mezcla de rotámeros.

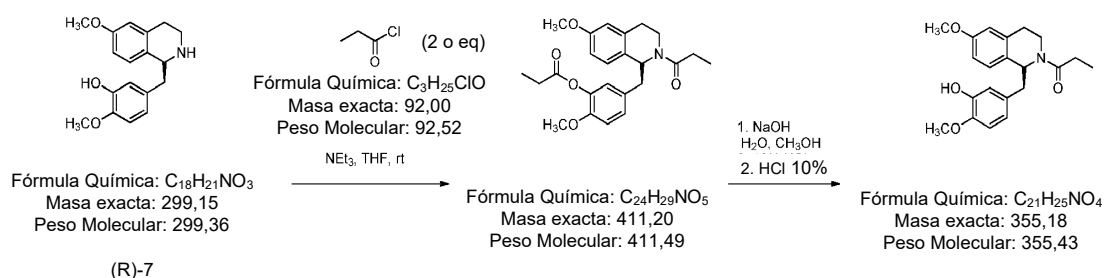
Ejemplo 4: Preparación de Berbina a partir del N-Formiato del Compuesto (R)-7



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se cargó N-formilo (R)-7 (1,22 g, 3,73 mmoles) y acetonitrilo (15 mL). A esta solución se le añadió oxiclорuro de fósforo (2,0 eq., 7,45 mmoles, 1,14 g, 0,69 mL) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. En ese momento, el disolvente se eliminó a vacío para formar un aceite de color naranja. El aceite se volvió a disolver en acetonitrilo (20 mL) y después se añadió cianoborohidruro de sodio (2,0 eq., 7,45 mmoles, 0,47 g). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el que la reacción se consideró completa. Se añadió agua destilada (20 mL) y esta mezcla se agitó durante 1 hora. La extracción de esta mezcla de reacción se realizó utilizando acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y después se evaporaron. La berbina producto (1,0 g, 3,21 mmoles, 85% de rendimiento) se aisló mediante cromatografía en columna (SiO_2 G60, malla 70 a 230) eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos al 0% a EtOAc/hexanos al 50%, combinando fracciones similares por TLC, evaporando hasta una espuma, y después secando la espuma a vacío a temperatura ambiente durante 48 horas.

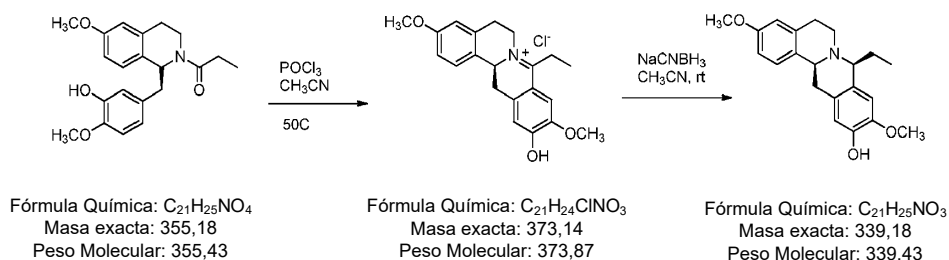
Ejemplo 5: Preparación de la Propilamida del Compuesto (R)-7

ES 2 774 775 T3



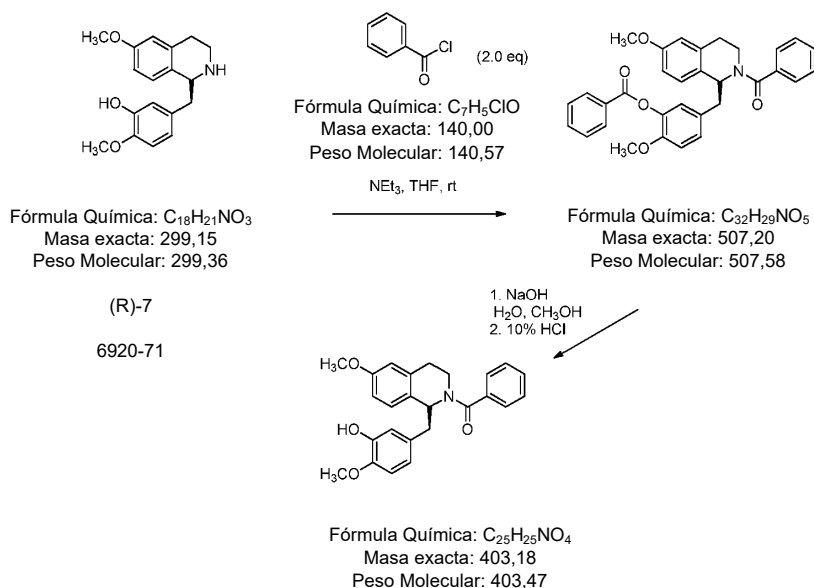
5 En un matraz de fondo redondo se cargaron (R)-7 (12,36 g, 41,29 mmoles) y tetrahidrofurano (100 mL). A esta suspensión se le añadió trietilamina (2,10 eq., 86,71 mmoles, 8,77 g, 12,1 mL) y cloruro de propionilo (2,05 eq., 84,64 mmoles, 7,83 g, 7,4 mL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y el sólido se lavó con EtOAc (50 mL). El producto filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó hasta un aceite. Al aceite se le añadió metanol (25,0 mL) y agua destilada (10,0 mL). A esta solución se le añadió hidróxido de sodio sólido (2,0 eq., 82,58 mmoles, 3,30 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, el pH se ajustó a 5,0 utilizando HCl al 10%/H₂O, y después se añadieron 25 mL adicionales de agua destilada. La solución se extrajo utilizando EtOAc (3 x 25 mL), los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró hasta un aceite. El aceite se colocó a vacío a temperatura ambiente durante 48 horas donde el material solidificó produciendo la N-propilamida (14,23 g, 40,03 mmoles, 97% de rendimiento).

Ejemplo 6: Preparación de Etil-Berbina a partir de la Propilamida del Compuesto (R)-7



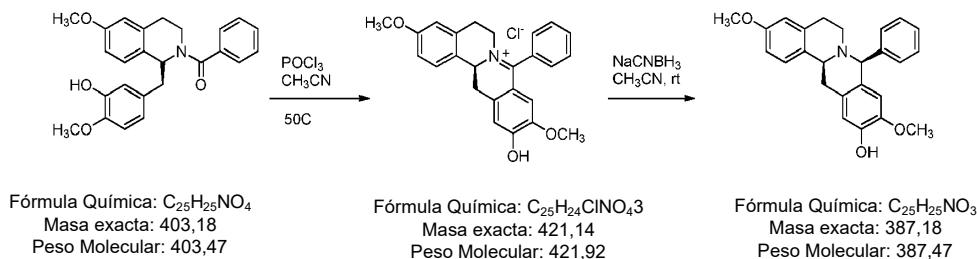
20 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se cargaron N-propilamida de (R)-7 (1,54 g, 4,33 mmoles) y acetonitrilo (15 mL). A esta solución se le añadió oxocloruro de fósforo (1,0 eq., 4,33 mmoles, 0,66 g, 0,40 mL) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 12 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. En ese momento, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,0 eq., 4,33 mmoles, 0,27 g). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, momento en el que la reacción se consideró completa. Se añadió agua destilada (30 mL) y el pH se ajustó a 1,0 utilizando HCl/H₂O al 10%. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de ajustar el pH a 9,2 utilizando NH₃/H₂O al 29%, la reacción se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y después se evaporaron. La berbina producto (1,3 g, 3,83 mmoles, 88% de rendimiento) se aisló mediante cromatografía en columna (SiO₂ G60, malla 70 a 230) eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos al 0% a EtOAc/hexanos al 50%, combinando fracciones similares por TLC, evaporando hasta una espuma, y después secando la espuma a vacío a temperatura ambiente durante 48 horas.

Ejemplo 7: Preparación de la Benzamida del Compuesto (R)-7



En un matraz de fondo redondo se cargaron (R)-7 (1,92 g, 6,41 mmoles) y tetrahidrofurano (15 mL). A esta suspensión se le añadió trietilamina (2,10 eq., 13,46 mmoles, 1,31 g, 1,88 mL) y después cloruro de benzoilo (2,05 eq., 13,15 mmoles, 1,84 g, 1,53 mL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, momento en el que la reacción se consideró completa. A la reacción se le añadió agua destilada (25,0 mL) y después se extrajo utilizando EtOAc (3 x 25 mL), los extractos se combinaron y se evaporaron hasta un aceite. Al aceite se le añadieron metanol (10,0 mL) y agua destilada (5,0 mL). A esta solución se le añadió NaOH/H₂O al 50% (5,0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, el pH se ajustó a 5,0 utilizando HCl/H₂O al 10%, y después se añadieron 25 mL adicionales de agua destilada. La solución se extrajo utilizando EtOAc (3 x 25 mL), los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y después se concentraron hasta un aceite. El aislamiento del producto se realizó mediante cromatografía en columna (SiO₂ G60, malla 70 a 230) utilizando gradiente de elución de EtOAc/hexanos al 0% a EtOAc/hexanos al 60%. Se combinaron fracciones similares controladas por TLC, se evaporaron hasta una espuma y se colocaron a vacío durante 18 horas a temperatura ambiente, produciendo el producto (1,88 g, 4,66 mmoles, 73% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 8: Preparación de Fenil-Berbina a partir de la Benzamida del Compuesto (R)-7



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se cargaron N-benzamida de (R)-7 (1,84 g, 4,56 mmoles) y acetonitrilo (25 mL). La reacción se destiló hasta alcanzar una temperatura de vapor de 82°C, después la solución se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió oxiclorigo de fósforo (1,0 eq., 4,56 mmoles, 0,70 g, 0,43 mL) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 20 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. En ese momento, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,0 eq., 4,56 mmoles, 0,30 g). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua destilada (15 mL) y el pH se ajustó a 1,0 utilizando HCl concentrado. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se evaporó hasta -1/2 volumen. Después de ajustar el pH a 9,2 utilizando NH₃/H₂O al 29%, la reacción se extrajo utilizando cloroformo (3 x 25 mL). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y después se evaporaron. La berbina producto (0,86 g, 2,22 mmoles, 49% de rendimiento) y la N-benzamida de (R)-7 (0,84 g) se aislaron mediante cromatografía en columna (SiO₂ G60, malla 70 a 230) eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos al 0% a EtOAc/hexanos al 25%, combinando fracciones similares por TLC, evaporación hasta una espuma, y después secando la espuma a vacío a temperatura ambiente durante 48 horas. Basándose en la recuperación de la N-benzamida de (R)-7, el rendimiento de la reacción fue de 89%.

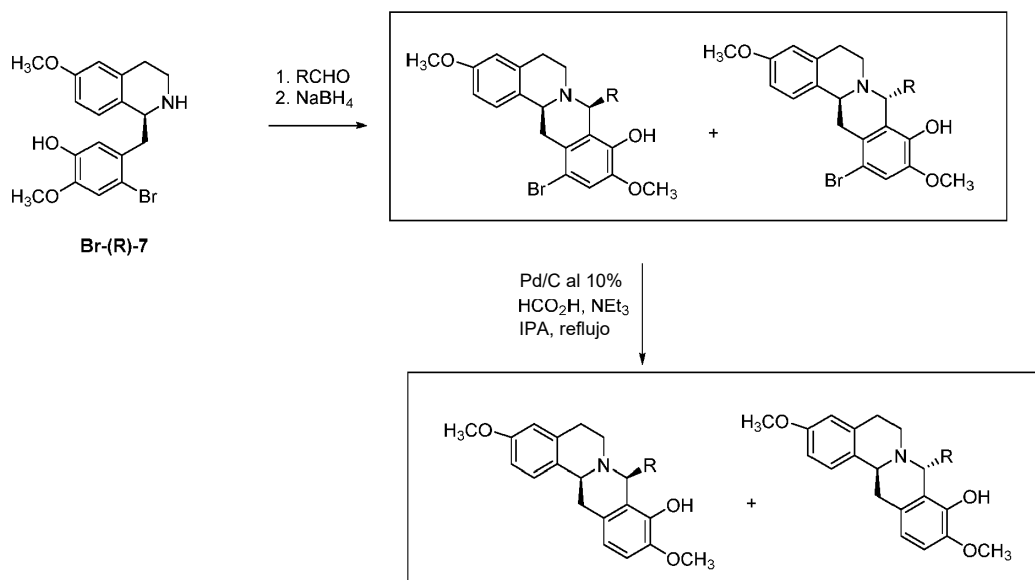
La presente invención no se limita a las realizaciones anteriores y se puede modificarse de diversas formas. La descripción anterior de realizaciones ilustrativas está destinada únicamente a familiarizar a otros expertos en la técnica con la invención, sus principios y su aplicación práctica para que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, según sea más adecuado para los requisitos de un uso particular.

5

Ejemplo 9: Preparación del Derivado de Berbina a partir del Compuesto Br-(R)-7

Se pueden preparar diferentes regioisómeros de berbina incluyendo un grupo halógeno en el compuesto de partida, de modo que la ciclación se dirija a la posición que tenga menos impedimento estérico. El siguiente esquema de reacción demuestra este enfoque.

10



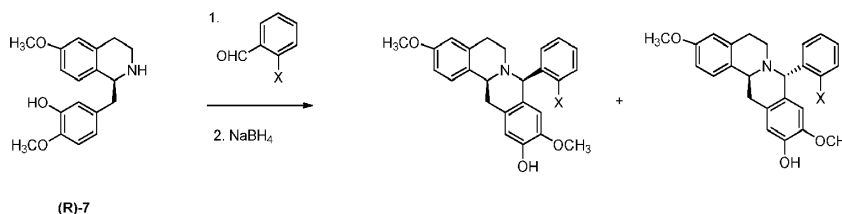
15

La reacción con RCHO (etapa 1) se puede realizar como se detalla anteriormente en los Ejemplos 1, 3, 5 y 7, y la etapa de ciclación y reducción (2) se puede realizar como se describe anteriormente en los Ejemplos 2, 4, 6 y 8. El grupo halógeno se puede eliminar por contacto con PD/C al 10%, ácido fórmico y trietilamina en alcohol isopropílico a reflujo.

20

Ejemplo 10: Preparación de Berbina Sustituida con Fenilo

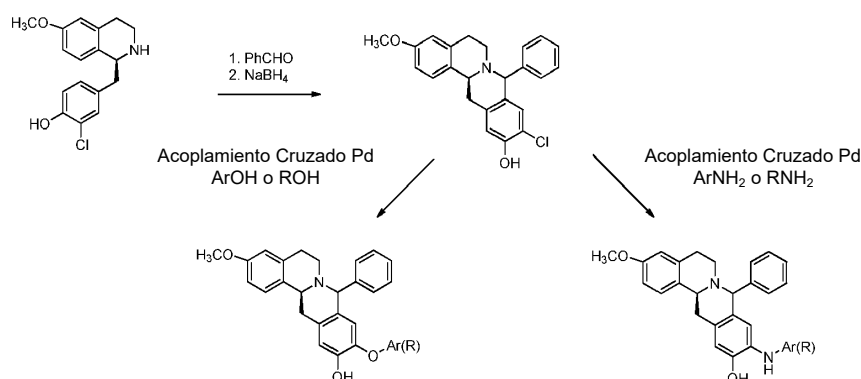
Los derivados aromáticos sustituidos de berbina se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema. X puede ser halógeno, NO₂, CH₃o OCH₃.



25

Ejemplo 11: Preparación de Derivados Éter o Amina de Fenil-Berbina

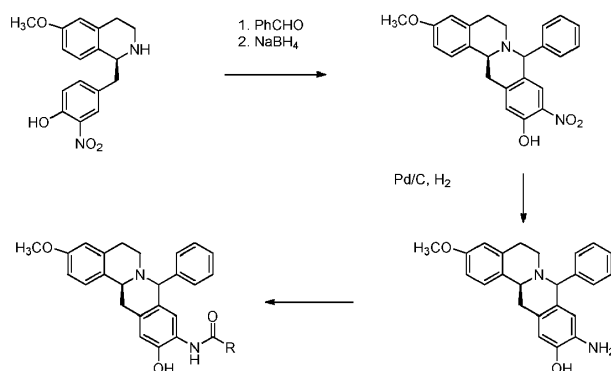
Los derivados de éter y amina de fenil berbina se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema.



5 La etapa 1 se puede realizar como se detalla anteriormente en los Ejemplos 1, 3, 5 y 7, y la etapa 2 se puede realizar como se describe anteriormente en los Ejemplos 2, 4, 6 y 8. El producto se puede poner en contacto con (1-5 eq.) de alcohol o amina, (0,01-1%) catalizador de metal de transición, y (1-4 eq.) de terc-butóxido de sodio, carbonato de potasio o trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de tolueno, THF, DMF o DMAC, y a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta la de reflujo.

10 Ejemplo 12: Preparación de Derivados Amida de Fenil-Berbina

Los derivados de amida de fenil berbina se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema.



15 La etapa 1 se puede realizar como se detalla anteriormente en los Ejemplos 1, 3, 5 y 7, y la etapa 2 se puede realizar como se describe anteriormente en los Ejemplos 2, 4, 6 y 8. La reducción de NO₂ a NH₂ se puede llevar a cabo en presencia de hidrógeno y un catalizador de metal de transición. La amida se puede formar por contacto con (1,0-1,2 eq.) de haluro de acilo y (1-4 eq.) de trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. La reacción con el haluro de acilo se puede llevar a cabo en presencia de THF, acetonitrilo, diclorometano o cloroformo y la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente.

25 Ejemplo 13: Ensayo de Escrutinio de Células Cancerosas B16

La línea celular de melanoma murino, B16, se utilizó para escrutar la actividad de compuestos que comprenden la Fórmula (V). Las células B16 se cultivaron en condiciones convencionales y se expusieron a varias concentraciones de cada uno de los compuestos sometidos a prueba. La Tabla 1 muestra los efectos de los compuestos sometidos a prueba sobre la inhibición de la proliferación de B16 y la inhibición de la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH).

30 Los compuestos M-R-0005, M-R-0006, M-R-0014, M-R-015, M-R-0016, M-R-0017, M-R-0020, M-R-0021, M-R-0022, M-R-0023 y M-R-0024 forman parte de la invención. Los resultados para los otros compuestos se proporcionan solo con fines de referencia.

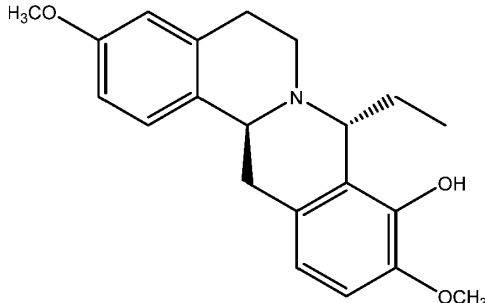
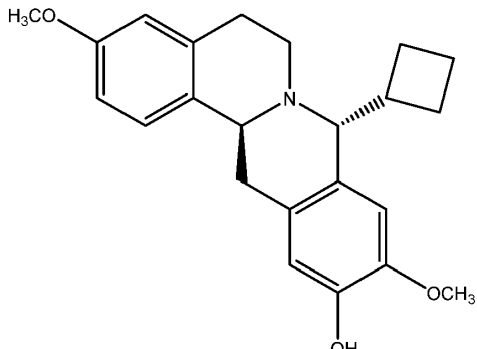
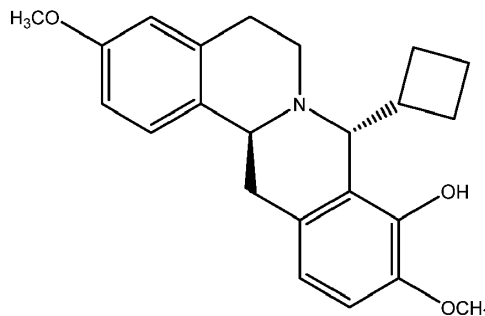
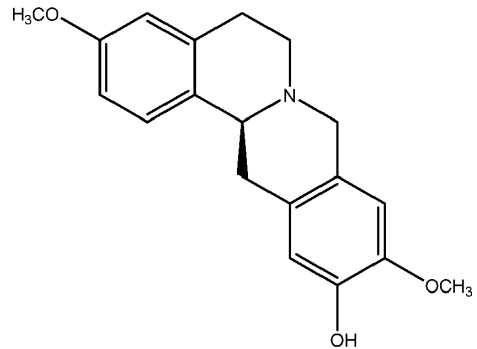
Tabla 1. B16 Datos de Escrutinio de Células Cancerosas.			
ID Compuesto	Estructura	CI50 Perfil B16	CI50 LDH B16
M-R-0001		> 600 μM	175 μM
M-R-0002		200 μM	200 μM
M-R-0003		> 600 μM	150 μM
M-R-0004		> 600 μM	> 600 μM

Tabla 1. B16 Datos de Escrutinio de Células Cancerosas.

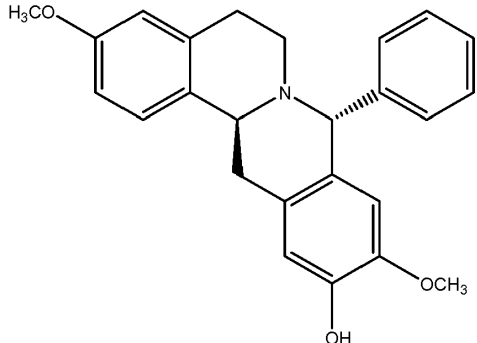
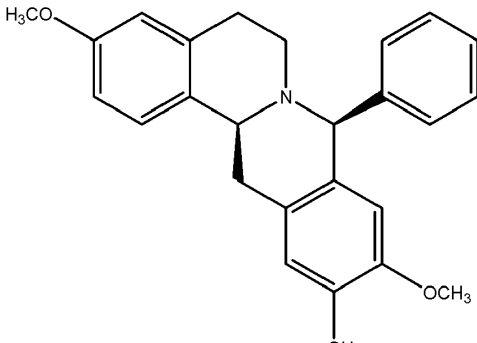
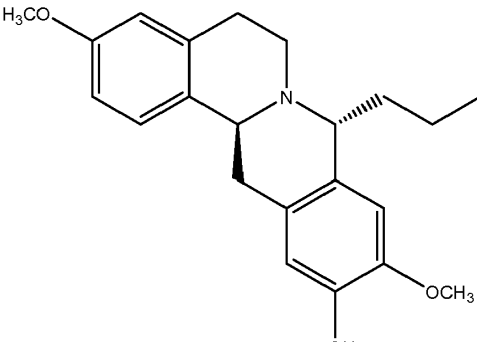
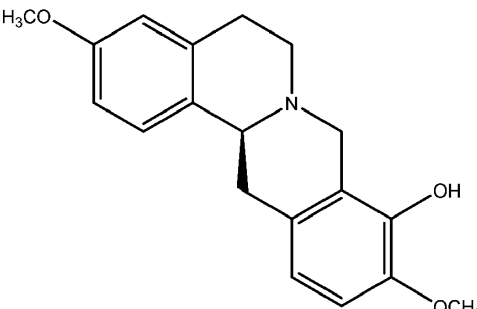
ID Compuesto	Estructura	CI50 Perfil B16	CI50 LDH B16
M-R-0005		35 μ M	30 μ M
M-R-0006		35 μ M	35 μ M
M-R-0007		> 400 μ M	Inactivo
M-R-0008		38 μ M	> 320 μ M

Tabla 1. B16 Datos de Escrutinio de Células Cancerosas.

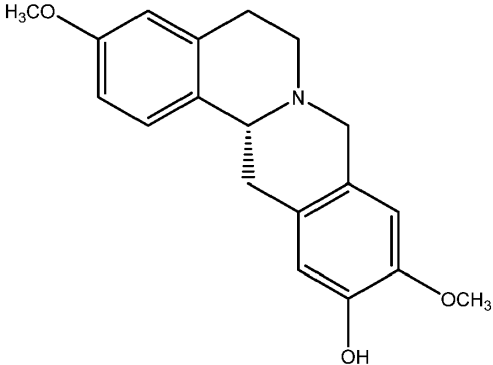
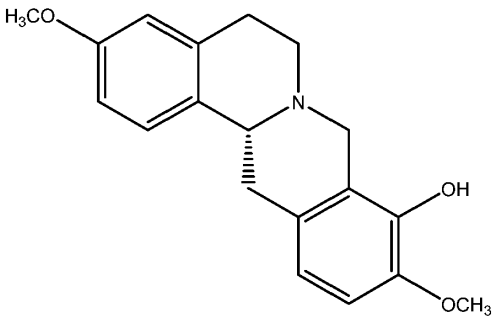
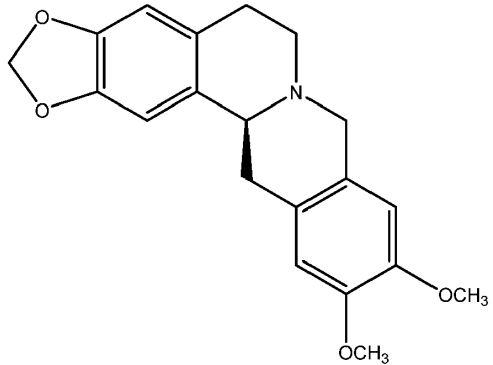
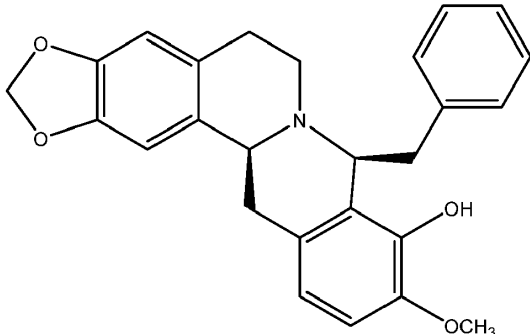
ID Compuesto	Estructura	CI50 Perfil B16	CI50 LDH B16
M-R-0009		Inactivo	Inactivo
M-R-0010		300 μ M	Inactivo
M-R-0011		120 μ M	70 μ M
M-R-0012		> 600 μ M	> 700 μ M

Tabla 1. B16 Datos de Escrutinio de Células Cancerosas.

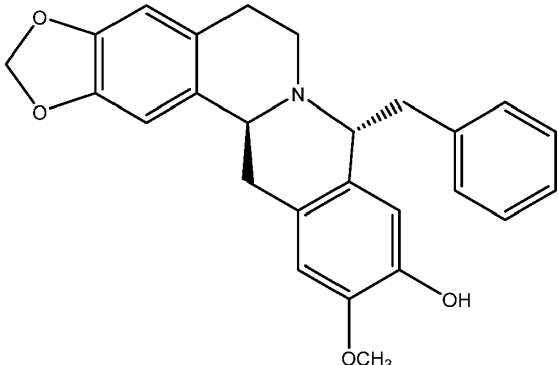
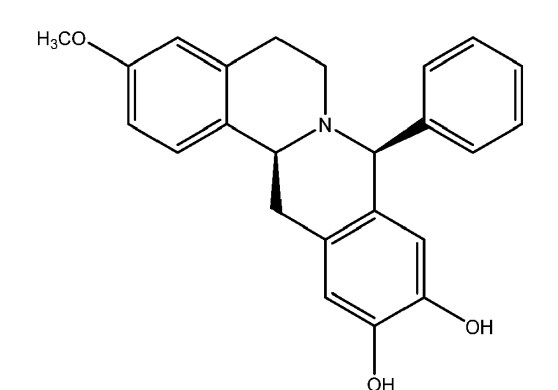
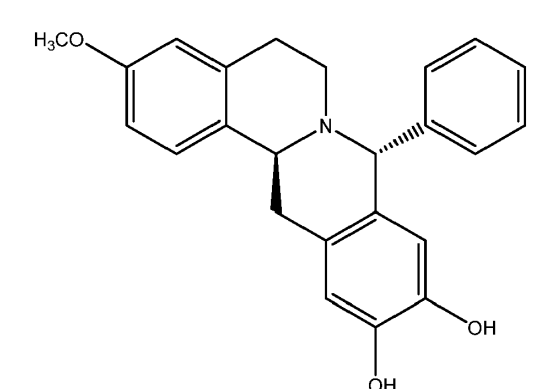
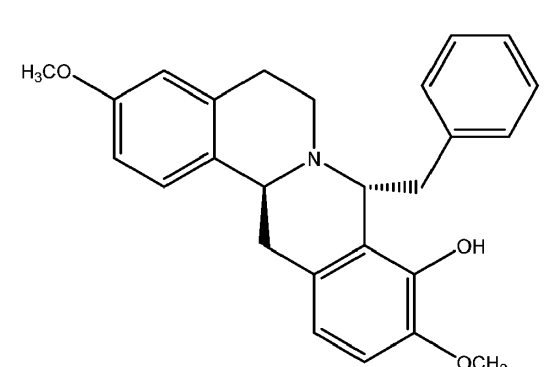
ID Compuesto	Estructura	CI50 Perfil B16	CI50 LDH B16
M-R-0013		75 μ M	700 μ M
M-R-0014		10 μ M	70 μ M
M-R-0015		25 μ M	130 μ M
M-R-0016		75 μ M	700 μ M

Tabla 1. B16 Datos de Escrutinio de Células Cancerosas.

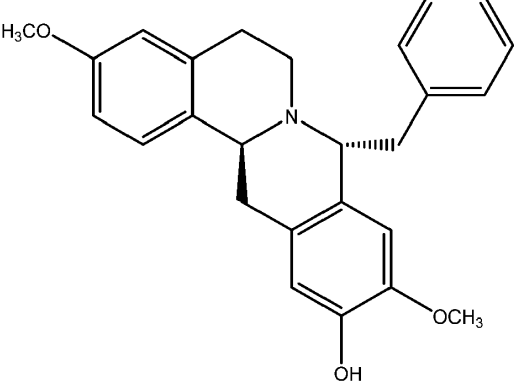
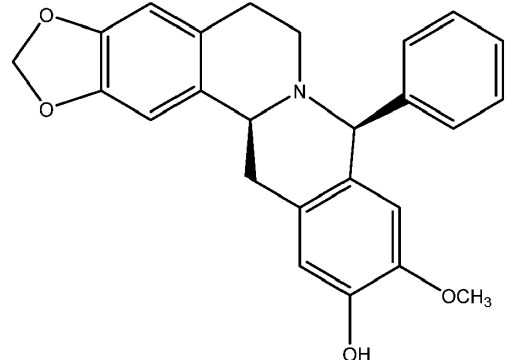
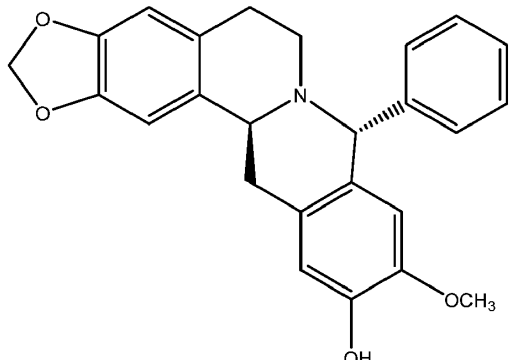
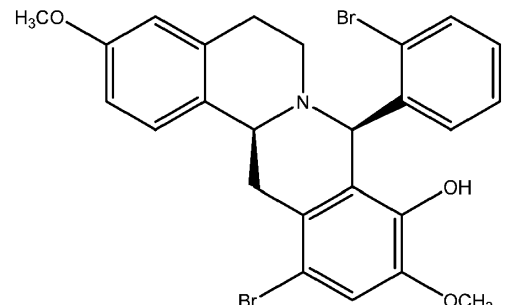
ID Compuesto	Estructura	CI50 Perfil B16	CI50 LDH B16
M-R-0017		55 μM	60 μM
M-R-0018		35 μM	30 μM
M-R-0019		45 μM	50 μM
M-R-0020		18 μM	30 μM

Tabla 1. B16 Datos de Escrutinio de Células Cancerosas.

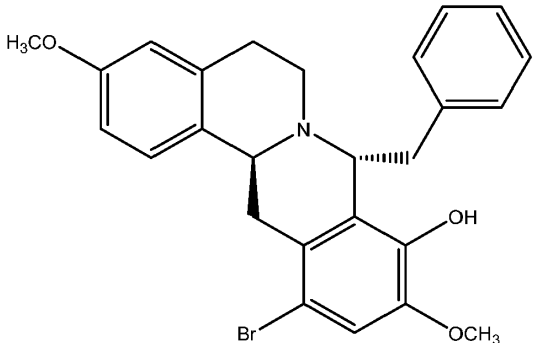
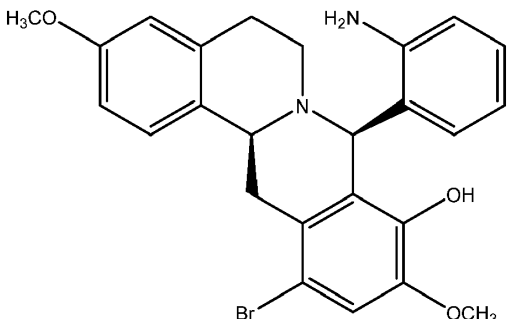
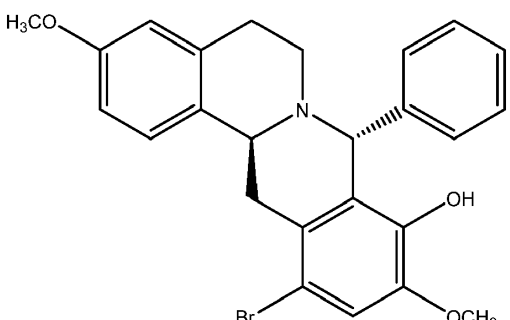
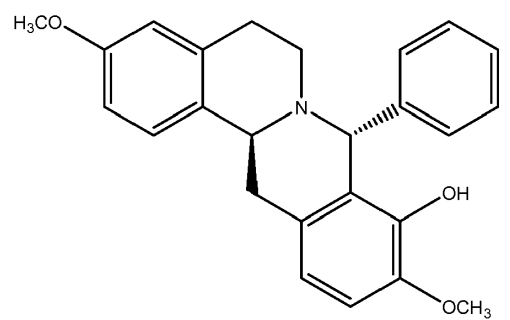
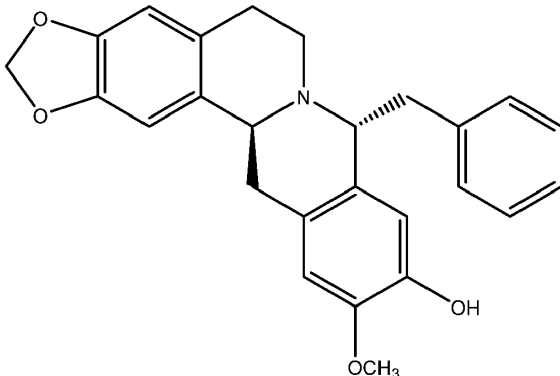
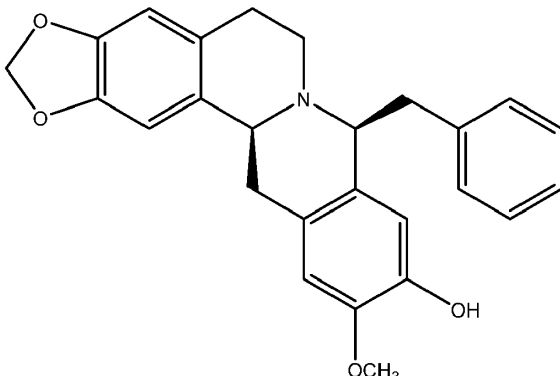
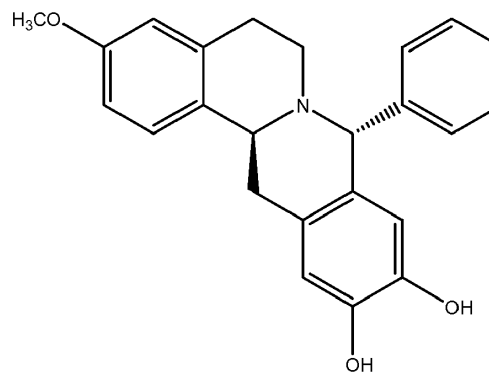
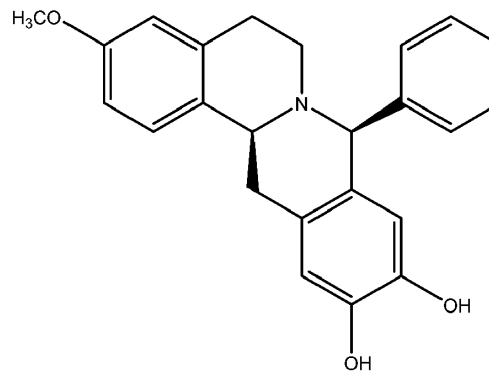
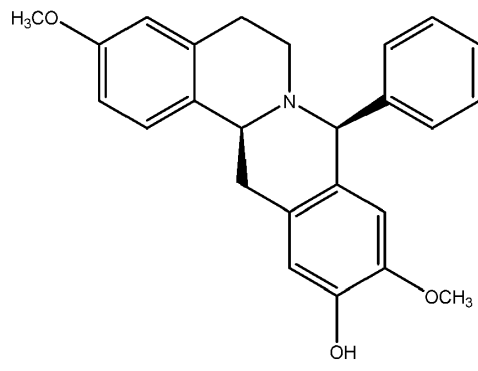
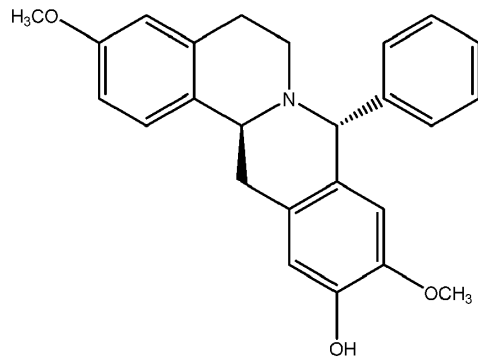
ID Compuesto	Estructura	CI50 Perfil B16	CI50 LDH B16
M-R-0021		65 μ M	~350 μ M
M-R-0022		25 μ M	30 μ M
M-R-0023		27 μ M	40 μ M
M-R-0024		60 μ M	70 μ M

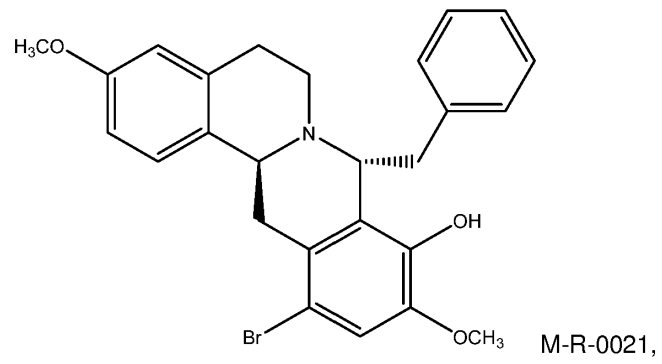
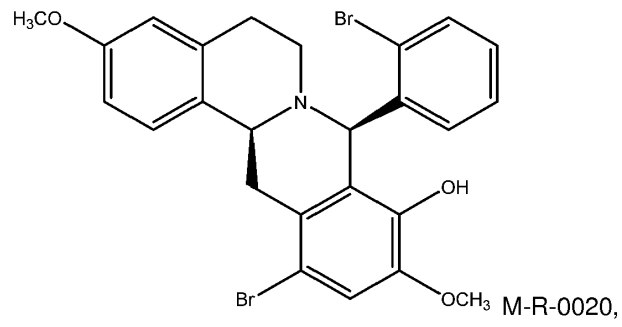
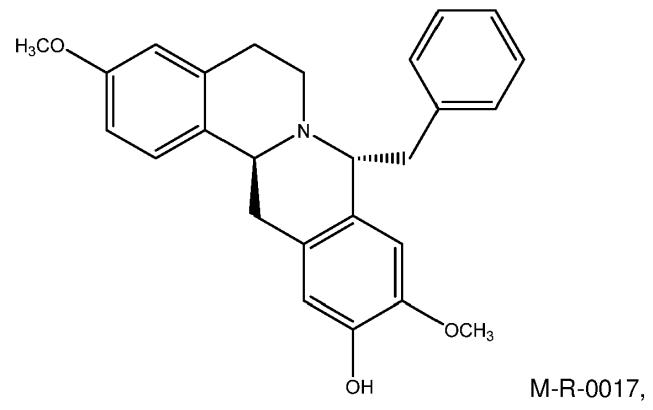
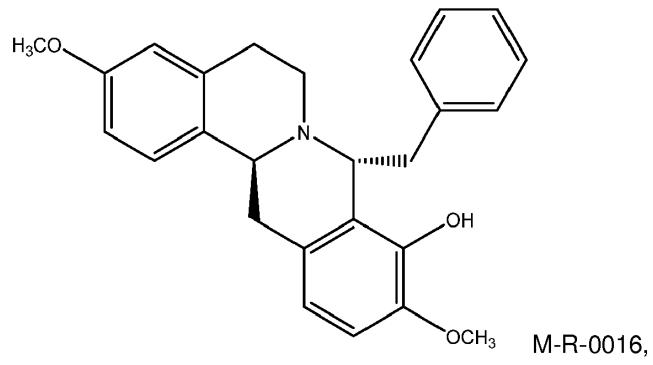
Tabla 1. B16 Datos de Escrutinio de Células Cancerosas.

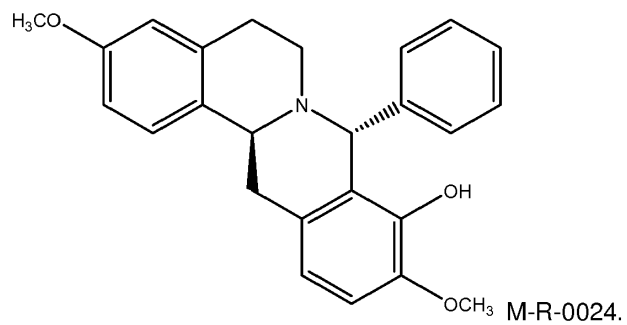
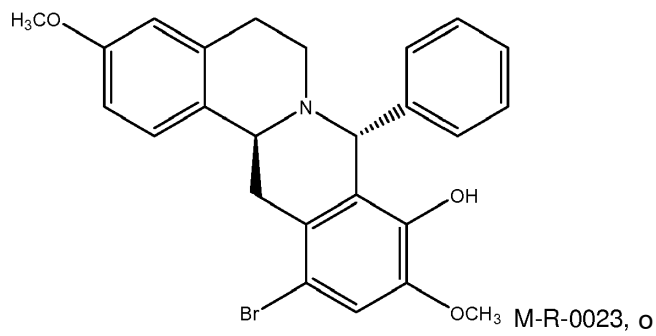
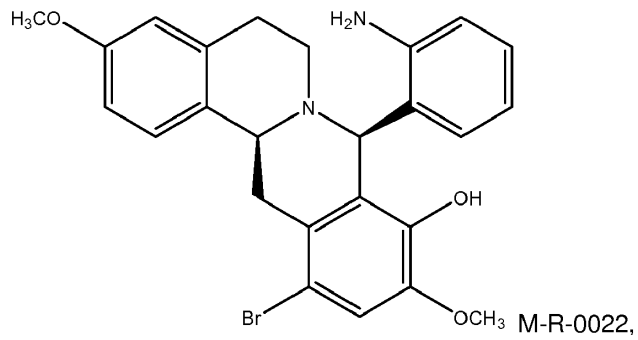
ID Compuesto	Estructura	CI50 Perfil B16	CI50 LDH B16
M-R-0025	 <chem>COC1=CC=C(O)C=C1[C@H]2CN(C2)C3=CC=C(O3)C4=CC=CC=C4</chem>	> 160 μM	~350 μM
M-R-0026	 <chem>COC1=CC=C(O)C=C1[C@H]2CN(C2)CC3=CC=CC=C3</chem>	55 μM	60 μM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto elegido entre las siguientes fórmulas:







5

2. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para inhibir el crecimiento de células cancerosas, en donde se pone en contacto una célula cancerosa *in vitro* con una cantidad eficaz del compuesto.

10

3. Un compuesto según la reivindicación 1, para su uso en la inhibición del crecimiento de células cancerosas en un ser humano o un animal no humano.

15

4. Un compuesto para su uso según la reivindicación 3, en donde el compuesto es para su uso en la inhibición del crecimiento de células cancerosas en un ser humano.

5. Un compuesto para su uso según la reivindicación 3, en donde el compuesto es para su uso en la inhibición del crecimiento de células cancerosas en un animal no humano.